

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 524**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 487/14** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2004 E 04741483 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 1636236**

54 Título: **Derivados de pirazolo-quinazolina, procedimiento para su preparación y su uso como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

**22.05.2003 US 472661 P**

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

**02.01.2014**

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)  
VIALE PASTEUR, 10  
20014 NERVIANO MI, IT**

72 Inventor/es:

**TRAQUANDI, GABRIELLA;  
BRASCA, MARIA GABRIELLA;  
D'ALESSIO, ROBERTO;  
POLUCCI, PAOLO;  
ROLETTO, FULVIA;  
VULPETTI, ANNA;  
PEVARELLO, PAOLO;  
PANZERI, ACHILLE;  
QUARTIERI, FRANCESCA;  
FERGUSON, RON;  
VIANELLO, PAOLA y  
FANCELLI, DANIELE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 436 524 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 pirazolo-quinazolina, procedimiento para su preparación y su uso como inhibidores de cinasas

### Antecedentes de la invención

#### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de pirazolo-quinazolina, a un procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento del cáncer y trastornos de proliferación celular.

#### Discusión de los antecedentes

- 10 Varios fármacos citotóxicos tales como, p.ej., fluorouracilo (5-FU), doxorubicina y camptotecinas, dañan el ADN o afectan a rutas metabólicas celulares, y por tanto causan, en muchos casos, un bloqueo indirecto del ciclo celular. Por lo tanto, al producir un daño irreversible tanto a células normales como tumorales, estos agentes dan como resultado una significativa toxicidad y efectos secundarios.

- 15 A este respecto, son deseables compuestos capaces de funcionar como agentes antitumorales altamente específicos conduciendo selectivamente a la detención y apoptosis de las células tumorales, con eficacia comparable pero toxicidad reducida respecto a los fármacos disponibles actualmente.

Es bien sabido que la progresión a través del ciclo celular es gobernada por una serie de puntos de control, denominados también puntos de restricción, que son regulados por una familia de enzimas conocidas como las cinasas dependientes de ciclina (cdk). A su vez, las propias cdk's son reguladas en muchos niveles, tales como, por ejemplo, la unión a ciclinas.

- 20 La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos ciclina/cdk es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Ambas transiciones críticas G1-S y G2-M son controladas por la activación de diferentes actividades de ciclina/cdk. En la G1, se cree que tanto la ciclina D/cdk4 como la ciclina E/CDK2 median el comienzo de la fase S. La progresión a través de la fase S requiere la actividad de la ciclina A/CDK2, mientras que la activación de la ciclina A/cdc2 (cdk1) y la ciclina B/cdc2 se requiere para el comienzo de la mitosis. Para una referencia general a las ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas véase, por ejemplo, Kevin R Webster et al, en Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, Vol. 7(6), 865-887. Los puntos de control son defectivos en las células tumorales, debido, en parte, a disregulación de la actividad de cdk. Por ejemplo, se ha observado una expresión alterada de la ciclina E y cdk's en células tumorales, y la delección del gen p27 KIP inhibidor de cdk en ratones ha demostrado dar como resultado una mayor incidencia de cáncer.

- 30 Cada vez más evidencias apoyan la idea de que las cdk's son enzimas limitantes de la velocidad en la progresión del ciclo celular, y, como tales, representan dianas moleculares para la intervención terapéutica. En particular, la inhibición directa de la actividad de las cinasas cdk/ciclina debería ser útil en restringir la proliferación no regulada de una célula tumoral.

- 35 Otras proteínas cinasas conocidas en la técnica por estar implicadas en el crecimiento de células cancerosas son las cinasas Aurora, en particular Aurora-2.

Se encontró que la Aurora-2 está sobreexpresada en varios tipos de tumores diferentes. Su locus génico en el mapa genético está situado en 20q13, una región cromosómica frecuentemente amplificada en muchos cánceres, incluyendo el de mama [Cancer Res. 1999, 59(9) 2041-4] y de colon.

- 40 La amplificación de 20q13 se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama de nodo negativo, y la expresión aumentada de Aurora-2 es indicativa de mal pronóstico y reducción del tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer de vejiga [J. Natl. Cancer Inst., 2002, 94(17) 1320-9]. Para una referencia general al papel de la Aurora-2 en la función anormal del centrosoma en el cáncer, véase también Molecular Cancer Therapeutics, 2003, 2, 589 - 595.

#### Compendio de la invención

- 45 Es un objeto de la invención proporcionar compuestos que son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares causados por y/o asociados con una actividad alterada de proteínas cinasas, por ejemplo actividad inhibitoria de Aurora 2 y actividad de cinasas dependientes del ciclo celular. Es otro objeto proporcionar compuestos que tienen actividad inhibitoria de proteínas cinasas.

- 50 Los presentes inventores han descubierto ahora que ciertas pirazolo-quinazolininas están dotadas de actividad inhibitoria de proteínas cinasas, y son por tanto útiles en terapia como agentes antitumorales y carecen, en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios, de los inconvenientes mencionados anteriormente asociados con los fármacos antitumorales disponibles actualmente.

Más específicamente, las pirazolo-quinazolininas de la invención son útiles en el tratamiento de diversos cánceres, que incluyen, pero no se limitan a: carcinoma tal como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratinoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las cinasas del ciclo celular tales como Aurora o cdk5 en la regulación de la proliferación celular, estos derivados de pirazolo-quinazolinina son útiles también en el tratamiento de diversos trastornos proliferativos celulares tales como, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como sugiere el hecho de que la cdk5 está implicada en la fosforilación de la proteína tau (J. Biochem. 117,741-749,1995).

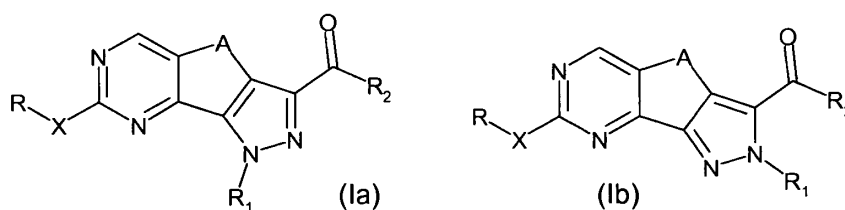
Los compuestos de esta invención, como moduladores de la apoptosis, también pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, infecciones víricas, prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por HIV, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

Los compuestos de esta invención pueden ser útiles en inhibir la angiogénesis y metástasis tumoral, así como en el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y la enfermedad huésped contra injerto.

Los compuestos de la invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteínas cinasas, p.ej., proteína cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, cinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, y por tanto ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas cinasas.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y prevención de la alopecia inducida por radioterapia o inducida por quimioterapia.

Por consiguiente, en una primera realización, la presente invención proporciona un uso para fabricar un medicamento para tratar trastornos proliferativos celulares causados por y/o asociados con una actividad de proteínas cinasas alterada, como por ejemplo actividad de Aurora 2 y actividad de cinasas dependientes del ciclo celular, administrando a un mamífero necesitado de ello una cantidad eficaz de un derivado de pirazolo-quinazolinina representado por la fórmula (Ia) o (Ib)



en la que

R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

X es un enlace simple o un radical divalente seleccionado de -NR', -CONR', -NH-CO-NH-, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R y R' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R<sub>1</sub>, unido a uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol según las fórmulas (Ia) o (Ib), representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, en la fórmula (Ib), R<sub>1</sub> es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-divalente que está enlazado a R<sub>2</sub>, en donde n es 2 o 3, en donde R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxí, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi,

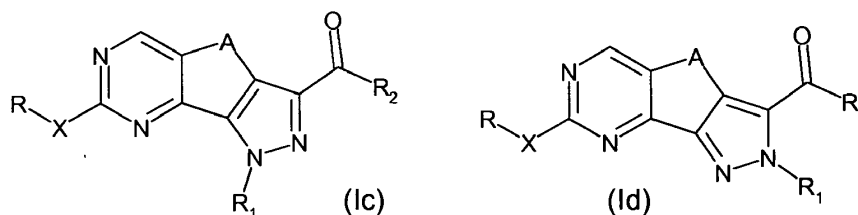
arilalquiloxi, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxy-carbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio;

R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de -NR<sup>''''</sup>, -N(OH)R<sup>''''</sup>, -OR<sup>''''</sup> o -R<sup>''''</sup>, en donde R<sup>''''</sup> y R<sup>''''''</sup> son, independientemente cada uno, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R<sup>''''</sup> y R<sup>''''''</sup> pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

A es un grupo divalente seleccionado de -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-; a condición de que 8-amino-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida y 8-amino-1-[4-(dipropinilaminosulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida estén excluidas;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente invención también proporciona un uso para fabricar un medicamento para tratar trastornos proliferativos celulares causados por y/o asociados con una actividad de proteínas cinasas alterada, como la actividad de cinasas dependientes del ciclo celular, administrando a un mamífero necesitado de ello una cantidad eficaz de un derivado de pirazolo-quinazolina representado por las fórmulas anteriores (Ia) o (Ib).



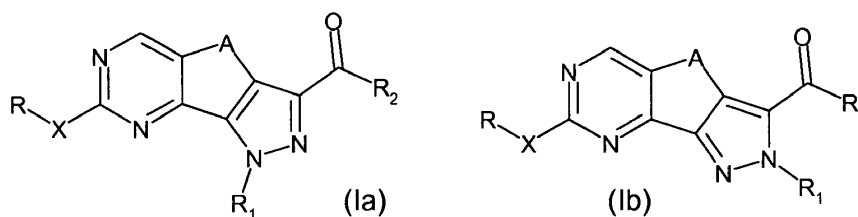
En una realización preferida del uso descrito anteriormente, el trastorno proliferativo celular se selecciona del grupo que consiste en cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones víricas, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

Los tipos específicos de cáncer que se pueden tratar incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, y sarcoma de Kaposi.

En otra realización preferida del uso descrito anteriormente, el trastorno proliferativo celular se selecciona del grupo que consiste en hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica. Además, el uso inventivo proporciona inhibición de angiogénesis y metástasis tumoral, así como tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y la enfermedad huésped contra injerto. El uso inventivo también puede proporcionar inhibición del ciclo celular o inhibición dependiente de cdk/ciclina.

Además de lo anterior, el uso objeto de la presente invención proporciona tratamiento y prevención de la alopecia inducida por radioterapia o inducida por quimioterapia.

La presente invención también proporciona un derivado de pirazolo-quinazolina representado por la fórmula (Ia) o (Ib)



en la que

R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

X es un enlace simple o un radical divalente seleccionado de -NR', -CONR', -NH-CO-NH-, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R y R' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R<sub>1</sub>, unido a uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol según las fórmulas (Ia) o (Ib), representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo o, en la fórmula (Ib), R<sub>1</sub> es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-divalente que está enlazado a R<sub>2</sub>, en donde n es 2 o 3, en donde R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterociciloxi, heterocicilalquiloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterocicilililcarbonilo, alquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio;

R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de -NR''', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' y R''' son, independientemente cada uno, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R'' y R''' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

A es un grupo divalente seleccionado de -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-; a condición de que 8-amino-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida y 8-amino-1-[4-(dipropinilaminosulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida estén excluidas;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también incluye métodos para sintetizar los derivados de pirazolo-quinazolina representados por las fórmulas (Ia) o (Ib) que, a menos que se estipule de otro modo, pueden ser agrupados y definidos convenientemente como compuestos de fórmula (I). Las formulaciones farmacéuticas que comprenden los derivados de pirazolo-quinazolina de fórmula (I) también están incluidas en la presente invención.

Se obtendrá fácilmente una apreciación más completa de la invención y muchas de las ventajas acompañantes de la misma cuando se llegue a entender mejor la misma por referencia a la siguiente descripción detallada.

### 35 Descripción detallada de la invención

Se conocen en la técnica varios compuestos heterocíclicos como inhibidores de proteínas cinasas. Como ejemplo, se han descrito 2-carboxamido-pirazoles y 2-ureido-pirazoles, y derivados de los mismos, como inhibidores de proteínas cinasas en las solicitudes de patente internacionales WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 y WO 02/70515, todas a nombre del propio solicitante.

También se han descrito compuestos bicíclicos condensados que comprenden restos de pirazol y que poseen actividad inhibitoria de cinasas en las solicitudes de patente internacionales WO 00/69846, WO 02/12242, así como WO 03/028720 y la solicitud de patente de EE.UU. aún sin publicar 60/381092 (presentada el 17 de mayo de 2002), todas a nombre del propio solicitante.

También se describen derivados tricíclicos condensados que poseen actividad inhibitoria de cinasas en dos solicitudes en tramitación con la presente, PCT/EP03/01594 y PCT/US03/04844 (que reivindican ambas la prioridad de 19 de febrero de 2002 de las solicitudes de patente de EE.UU. No. 60/357918 y No. 60/357960, respectivamente) e incorporadas con la presente por referencia; ninguna de dichas solicitudes describe específicamente los derivados en cuestión.

Además, también se describen derivados de pirimidina policíclicos condensados como inhibidores de proteínas cinasas en las solicitudes de patente internacionales WO 98/58926 y WO 98/28281, ambas a nombre de Celltech Therapeutics Ltd; aunque comprendidas dentro de la fórmula general de ambas solicitudes, no se ilustra en las mismas ningún ejemplo específico de las pirazolo-quinazolinas de la presente invención.

Finalmente, se describen derivados de pirimidina condensada con anillos heterocíclicos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en la solicitud de patente internacional WO 96/40142, a nombre de Pfizer Inc. Los compuestos de fórmula (I) de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos, y pueden por lo tanto existir como isómeros ópticos individuales, como mezclas racémicas o como cualquier otra mezcla que comprende una

mayoría de uno de los dos isómeros ópticos, que están todos contemplados como dentro del alcance de la presente invención.

5 Asimismo, el uso como agente antitumoral de todos los posibles isómeros y sus mezclas y tanto de los metabolitos como de los bioprecusores farmacéuticamente aceptables (denominados también profármacos) de los compuestos de fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención.

Los profármacos son cualesquiera compuestos unidos covalentemente que liberan el fármaco parental activo, según la fórmula (I), in vivo.

10 En los casos en que los compuestos puedan existir en formas tautoméricas, por ejemplo tautómeros ceto-enol, se contempla que cada forma tautomérica está incluida dentro de esta invención, ya sea existiendo en equilibrio o predominantemente en una forma.

En la presente descripción, a menos que se especifique de otro modo, con la expresión alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado los autores de la invención pretenden referirse a cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

15 Con la expresión cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> los autores de la invención pretenden referirse, a menos que se estipule de otro modo, a un anillo cicloalifático tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, así como cualquier grupo cicloalquilo con puente con hasta 10 átomos de carbono.

20 El término arilo incluye hidrocarburos carbocíclicos o heterocíclicos con de 1 a 2 restos anulares, condensados o bien enlazados unos a otros por enlaces simples, en donde al menos uno de los anillos es aromático; si está presente, cualquier hidrocarburo heterocíclico aromático, también denominado grupo heteroarilo, comprende un anillo de 5 a 6 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

25 Los ejemplos de grupos arilo según la invención son, por ejemplo, fenilo, bifenilo, α- o β-naftilo, dihidronaftilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo, y similares. A menos que se especifique de otro modo, el término heterociclilo incluye heterociclos de 5 a 6 miembros saturados, parcialmente insaturados o totalmente insaturados con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Aparte de los heterociclos totalmente insaturados, denominados previamente heterociclos aromáticos y abarcados por el término arilo, los ejemplos de heterociclos saturados o parcialmente insaturados según la invención son, por ejemplo, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

30

A partir de todo lo anterior, es claro para el experto en la materia que cualquier compuesto de la invención en donde X representa un enlace simple tiene que ser interpretado como que tiene el grupo R enlazado directamente al resto de pirimidina.

35 Según los significados de los sustituyentes indicados anteriormente y a menos que se especifique de otro modo, cualquiera de los grupos R, R', R'' y R''' anteriores puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquilo, heterociciloxi, heterocicilalquilo, metilendioxo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquilo, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio; R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquilo, heterociciloxi, heterocicilalquilo, metilendioxo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquilo, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio;

50

55

A este respecto, con el término átomo de halógeno los autores de la invención se refieren a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término alquilo perfluorado los autores de la invención se refieren a cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados anteriores que están sustituidos por más que un átomo de flúor, tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, y similares. Con el término alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi y derivados de los mismos, p.ej. alcoxi perfluorado, los autores de la invención se refieren a cualquiera de los grupos alquilo, arilo o heterociclilo anteriores enlazados al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno (-O-).

A partir de todo lo anterior, es claro para el experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre sea un nombre compuesto, tal como, por ejemplo, arilalquilo o heterociclilalquilo, tiene que ser interpretado convencionalmente por las partes de las que deriva, p.ej. por un grupo alquilo que está sustituido adicionalmente por arilo o heterociclilo, en donde alquilo, arilo o heterociclilo son como se definieron anteriormente.

Asimismo, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, cicloalquiloalcoxicarbonilo y similares, incluyen grupos en donde los restos alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo y heterociclilo son como se definieron anteriormente. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, p.ej., ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico, así como las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p.ej., de metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares. Según una primera realización de la invención dirigida a los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), los derivados preferidos son aquellos en los que X es un grupo -NH- y R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de -NHR", -N(OH)R", -OR" o -R", en donde R" es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo o cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; y R, R<sub>1</sub> y A son como se definieron anteriormente.

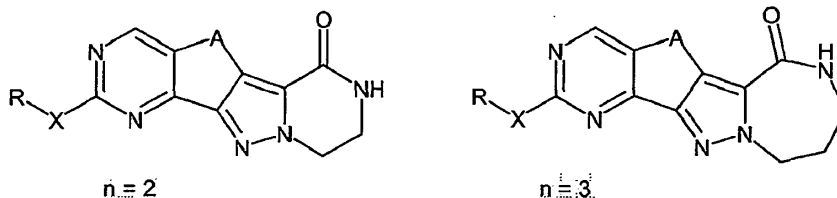
También son preferidos los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que X es un grupo -O- y R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de -NHR", -N(OH)R", -OR" o -R", en donde R" es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo o cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; y R, R<sub>1</sub> y A son como se definieron anteriormente. También son preferidos los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que X es un grupo -S- y R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de -NHR", -N(OH)R", -OR" o -R", en donde R" es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo o cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; y R, R<sub>1</sub> y A son como se definieron anteriormente. Más preferido incluso, dentro de las clases anteriores de compuestos (Ia) o (Ib) están aquellos mismos derivados en los que A es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

Según otra realización de la invención dirigida a los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), una clase de compuestos preferidos está representada por los derivados en los que X es un grupo -NH- y R<sub>2</sub> es un grupo -NHR" o -N(OH)R" en donde R" es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; y en donde A, R y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención de fórmula (Ia) o (Ib) está representada por los derivados en los que X es un grupo -O- y R<sub>2</sub> es un grupo -NHR" o -N(OH)R" en donde R" es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; y en donde A, R y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención de fórmula (Ia) o (Ib) está representada por los derivados en los que X es un grupo -S- y R<sub>2</sub> es un grupo -NHR" o -N(OH)R" en donde R" es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; y en donde A, R y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención de fórmula (Ib) está representada por los derivados en los que R, X y A son como se definieron anteriormente y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están enlazados entre sí mediante un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH- divalente para dar lugar a:



También son preferidos, dentro de la clase anterior de derivados de fórmula (Ia) y (Ib), los compuestos en los que A es un grupo seleccionado de -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

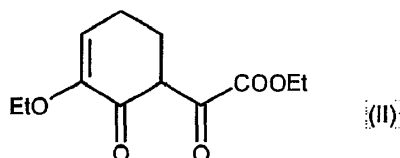
Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (Ia) o (Ib) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y reivindicaciones.

Como se indicó anteriormente, un objeto adicional de la presente invención está representado por el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), fórmula que, a menos que se estipule específicamente de otro modo, tiene que ser interpretada como que comprende los derivados de fórmula (Ia) y (Ib).

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden obtener mediante un procedimiento que comprende:

(1) cuando A es un grupo  $-(CH_2)_2-$ :

- 5 et.1) hacer reaccionar 2-etoxi-2-ciclohexen-1-ona con oxalato de dietilo, en presencia de (bis-trimetilsilil)amida de litio  $[LiN(TMS)_2]$ , para obtener un compuesto de fórmula (II)

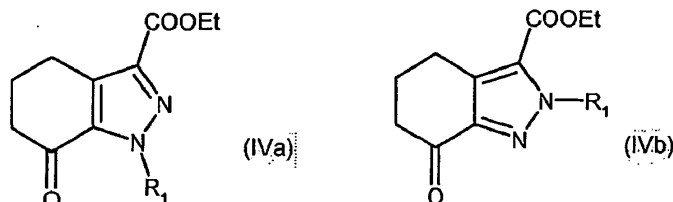


y tratarlo con un derivado de hidrazina de fórmula (III)



- 10 en donde  $R_1$  tiene los significados indicados anteriormente, según las condiciones operativas expuestas en una cualquiera de las etapas (et.2a), (et.2b) o (et.2c)

et.2a) en presencia de un alcohol inferior para obtener una mezcla de los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb)



en donde  $R_1$  es como se indicó anteriormente, y separar su mezcla en los componentes individuales (IVa) y (IVb);

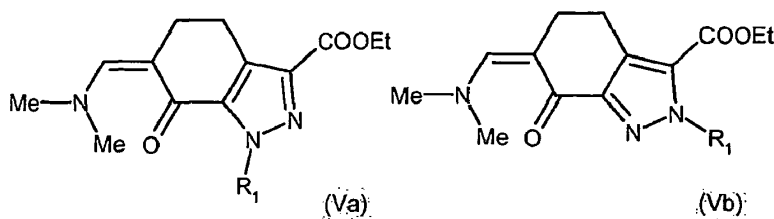
et.2b) en presencia de ácido acético para obtener un compuesto de fórmula (IVa);

- 15 et.2c) alquilando un compuesto de fórmula (IVa) que se obtiene en la etapa (et.2a) o (et.2b) y en donde  $R_1$  es hidrógeno, con los compuestos de fórmula (IVc)



en donde Y es un grupo saliente adecuado tal como mesilo, tosilo, halógeno, para obtener una mezcla de compuestos de fórmula (IVa) y (IVb) en donde  $R_1$  es como se indicó anteriormente, y separar su mezcla en los compuestos (IVa) y (IVb);

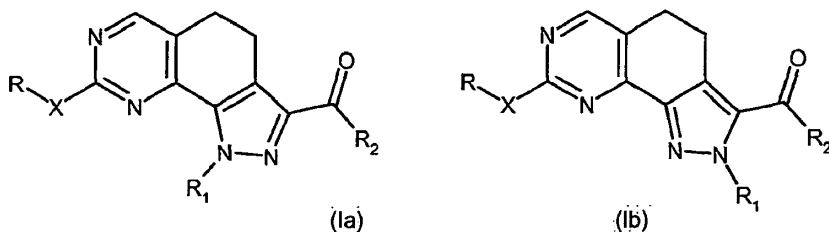
- 20 et.3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVa) preparado según una cualquiera de las etapas (et.2a), (et.2b) o (et.2c), o de fórmula (IVb) preparado según las etapas (et.2a) o (et.2c), con acetal di-terc-butílico de dimetilformamida para obtener un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)



- 25 en donde  $R_1$  es como se indicó anteriormente; y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) según una cualquiera de las etapas alternativas (et.4a), (et.4b) o (et.4c)

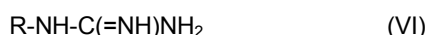


et.4a) con guanidina para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



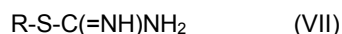
en donde R-X- es amino, R<sub>2</sub> es etoxi, y R<sub>1</sub> es como se definió anteriormente; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

5 et.4b) con un derivado de guanidina de fórmula (VI)



en donde R es como se indicó anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R y R<sub>1</sub> son como se indicaron anteriormente, X es -NH-, y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

10 et.4c) con una alquilisotiourea de fórmula (VII)

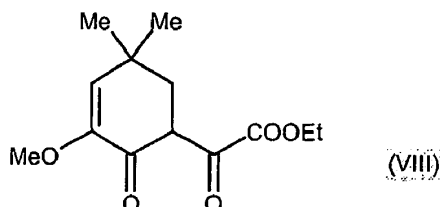


en donde R es como se indicó anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R y R<sub>1</sub> son como se indicaron anteriormente, X es -S- y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

15 et.4d) con metilisourea para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R<sub>1</sub> es como se indicó anteriormente, R es metilo, X es -O- y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

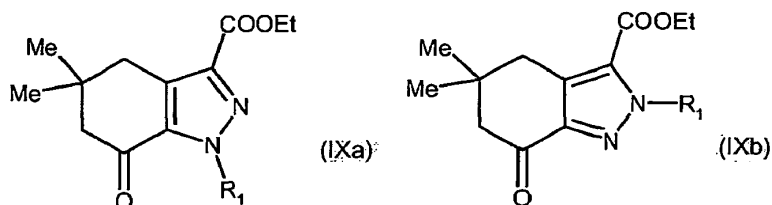
(2) cuando A es un grupo -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-:

et.5) hacer reaccionar 2-metoxi-4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona con oxalato de dietilo, en presencia de [LiN(TMS)<sub>2</sub>], para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



20

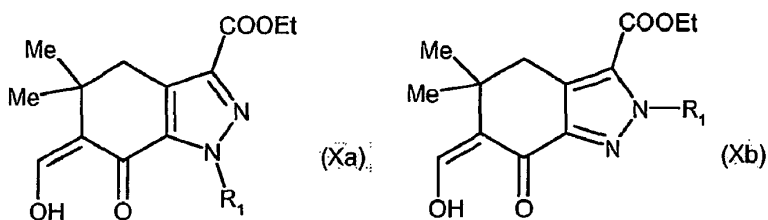
et.6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un derivado de hidrazina de fórmula (III) según una cualquiera de las etapas previas (et.2a) o (et.2b) para obtener el compuesto de fórmula (IXa) o (IXb)



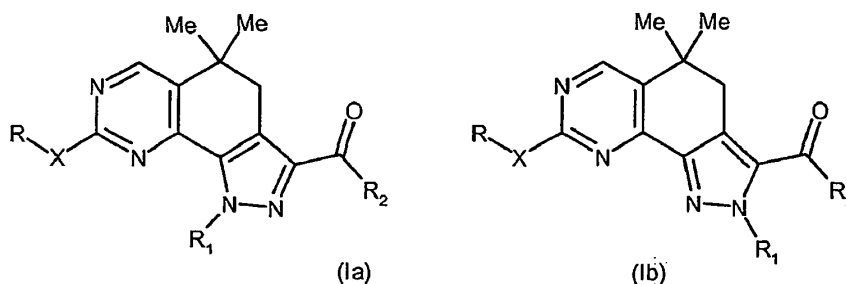
en donde R<sub>1</sub> es como se indicó anteriormente;

25

et.7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) con formiato de etilo bajo condiciones básicas, para obtener el compuesto de fórmula (Xa) o (Xb)



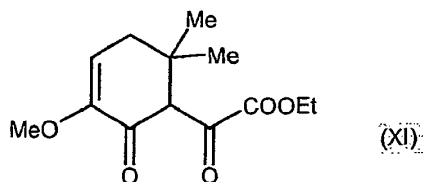
5 et.8) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Xa) o (Xb) con guanidina o un derivado de guanidina de fórmula (VI), para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



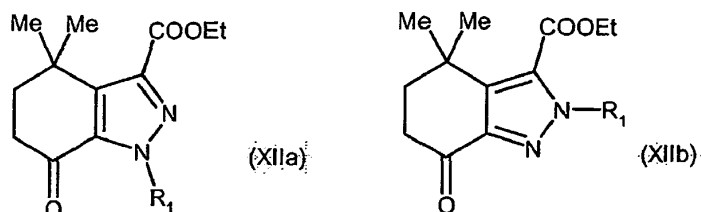
en donde R y R<sub>1</sub> son como se indicaron anteriormente, X es -NH-, y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

(3) cuando A es un grupo -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-:

10 et.9) hacer reaccionar 2-metoxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona con oxalato de dietilo en presencia de hidruro de sodio, para obtener el compuesto de fórmula (XI)



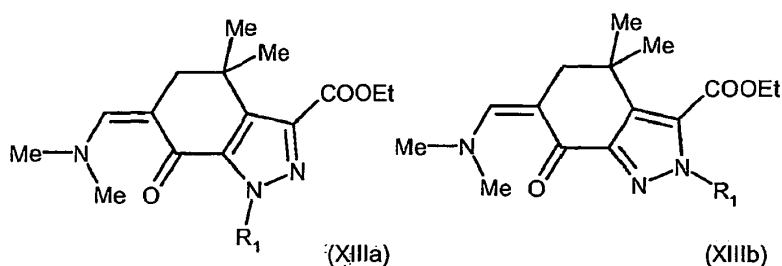
et.10) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un derivado de hidrazina de fórmula (III) según una cualquiera de las etapas previas (et.2a) o (et.2b) para obtener el compuesto de fórmula (XIIa) o (XIIb)



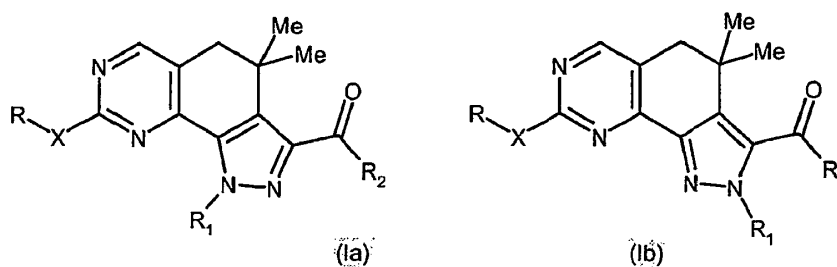
15

en donde R<sub>1</sub> es como se indicó anteriormente;

et.11) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIa) o (XIIb) con acetal di-terc-butílico de dimetilformamida para obtener un compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb)



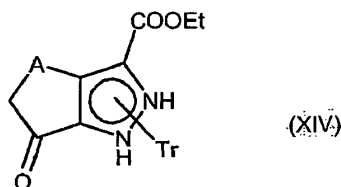
et.12) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb) con guanidina o un derivado de guanidina de fórmula (VI), para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



5 en donde R y R<sub>1</sub> son como se indicaron anteriormente, X es -NH-, y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

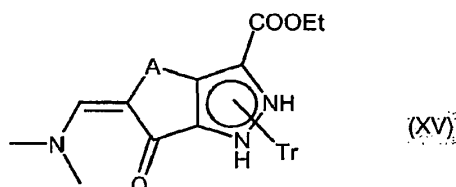
(4) cuando, en la fórmula (Ib), A es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, grupo -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, grupo -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sub>1</sub> está enlazado directamente a R<sub>2</sub> para dar una estructura anular tetracíclica:

et.13) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), (IX), (XII) en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, obtenido según (et.2), (et.6), (et.10) del procedimiento, con cloruro de trifenilmetilo para obtener un compuesto de fórmula (XIV)

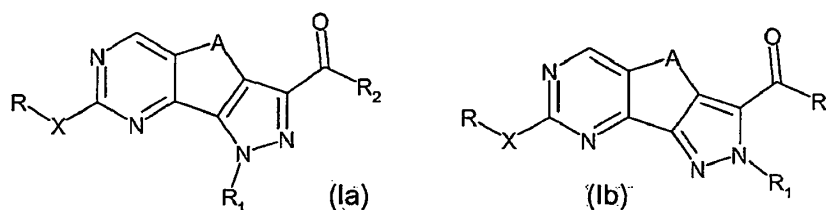


10 en donde Tr representa tritilo (trifenilmetilo);

et.14) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con acetal di-terc-butílico de dimetilformamida, como se expone en la etapa (et.3), para obtener un compuesto de fórmula (XV)



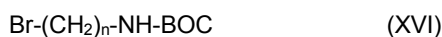
15 et.15) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) con un derivado de guanidina adecuado de fórmula (VI), como se expone en la etapa (et.4b), para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



en donde R es como se define anteriormente, A es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, grupo -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, grupo -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, X es NH, R<sub>1</sub> es tritilo y R<sub>2</sub> es etoxi;

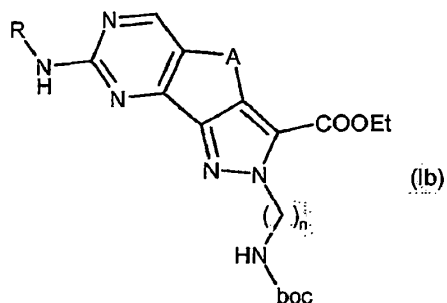
20 et.16) hacer reaccionar el compuesto anterior de fórmula (Ia) o (Ib) bajo condiciones ácidas, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno;

et.17) hacer reaccionar el compuesto anterior de fórmula (Ia) o (Ib) con un agente de alquilación adecuado de fórmula (XVI) en presencia de terc-butilato de litio



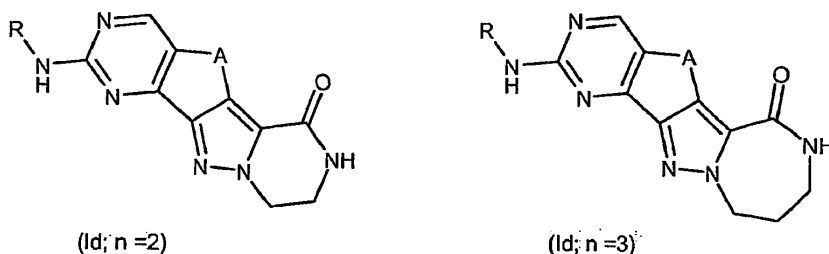
25

en donde n es 2 o 3, para obtener un compuesto de fórmula (Ib)



en donde A, n y R son como se definieron anteriormente;

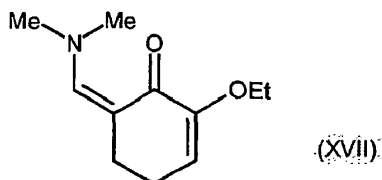
- 5 et.18) hacer reaccionar el compuesto anterior de fórmula (Ib) bajo condiciones ácidas, para convertir el grupo terc-butoxicarbonilamino en amino (desprotección) y hacerlo reaccionar con carbonato de cesio (CsCO<sub>3</sub>) para obtener uno cualquiera de los dos compuestos de fórmula (Ic)



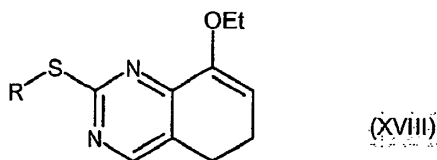
en donde A y R son como se definieron anteriormente, y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

- 10 (5) cuando R<sub>2</sub> es un grupo voluminoso:

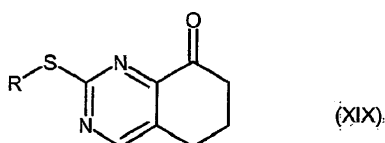
et.19) hacer reaccionar 2-etoxi-2-ciclohexenona con acetal di-terc-butílico de dimetilformamida, como se indica en la etapa (et.3), para obtener un compuesto de fórmula (XVII)



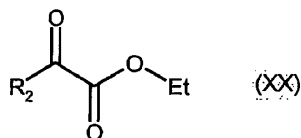
- 15 et.20) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con un derivado de fórmula (VII), según la etapa (et.4c), para obtener un compuesto de fórmula (XVIII)



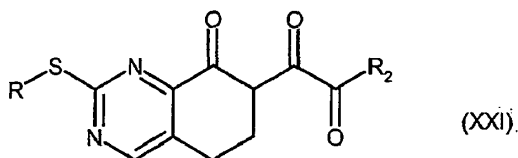
en donde R es como se definió anteriormente; y posteriormente tratarlo bajo condiciones ácidas para obtener un compuesto de fórmula (XIX)



et.21) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XX)



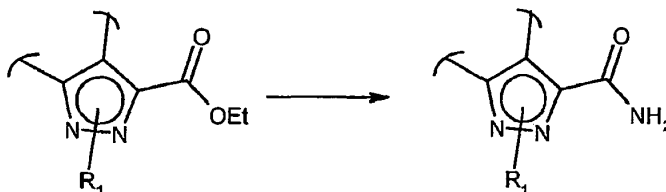
en donde R<sub>2</sub> es un grupo voluminoso, para obtener un compuesto de fórmula (XXI)



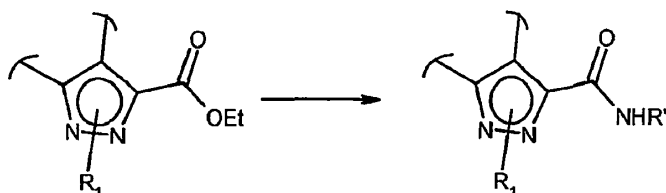
5 et.22) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con un derivado de hidrazina de fórmula (III), según la etapa (et.1) del procedimiento, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde R y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente, X es -S- y R<sub>2</sub> es un grupo voluminoso; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

10 Como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) que se preparan según el procedimiento objeto de la invención, por ejemplo como se expone en las etapas (et.4a), (et.4b), (et.4c), (et.8), (et.12), (et.13), (et.18) y (et.22), pueden ser convertidos convenientemente en otros compuestos de fórmula (I) operando según condiciones operativas bien conocidas. Como ejemplo, los compuestos de fórmula (I):

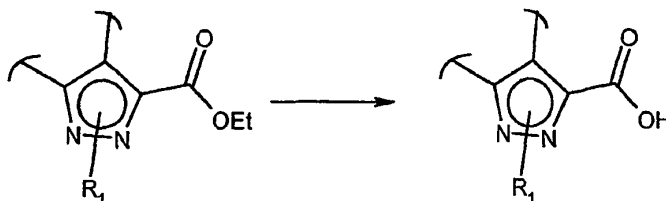
et.23) en donde R<sub>2</sub> es etoxi pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R<sub>2</sub> es amino por tratamiento con hidróxido de amonio



15 et.24) en donde R<sub>2</sub> es etoxi pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>2</sub> es un grupo -NHR'' por tratamiento con una amina de fórmula R''-NH<sub>2</sub> (XXII)



et.25) en donde R<sub>2</sub> es etoxi pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>2</sub> es un grupo -OH mediante hidrólisis ácida o básica

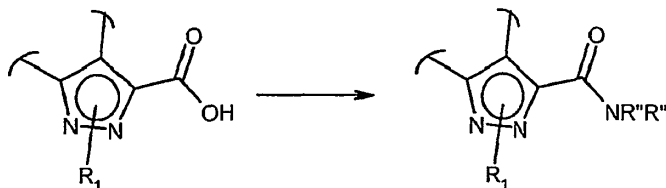


20 et.26) en donde R<sub>2</sub> es -OH pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>2</sub> es un grupo -NR''R''' o -N(OH)R'', mediante reacción con un derivado de fórmula (XXIII) o (XXIV)



25

bajo condiciones básicas y en presencia de un agente de condensación adecuado



5

et.27) en donde R es hidrógeno y X es -NH- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es distinto de hidrógeno, como se definió anteriormente, y X es -CONH-, mediante reacción con un haluro de ácido, por ejemplo, cloruro, de fórmula R-COCl (XXV)



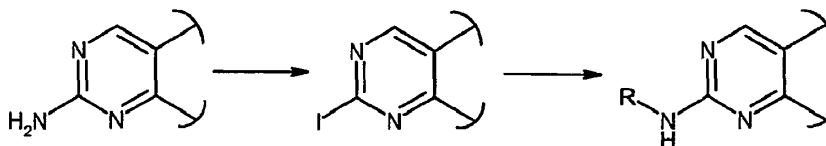
10

et.28) en donde R es hidrógeno y X es -NH- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es distinto de hidrógeno, como se definió anteriormente, y X es -NH-CO-NH-, mediante reacción con un isocianato de fórmula R-NCO (XXVI)



15

et.29) en donde R es hidrógeno y X es -NH- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es arilo y X es -NH-, convirtiendo primero el grupo amino en yodo con nitrito de iso-amilo y diyodometano o yoduro de cesio, en presencia de yodo y CuI, y posteriormente hacer reaccionar el yododerivado con una arilamina de fórmula R-NH<sub>2</sub> (XXVII), en presencia de acetato de paladio y (2,2'-bis(difenilfosfino))-1,1'-binaftaleno (BINAP)

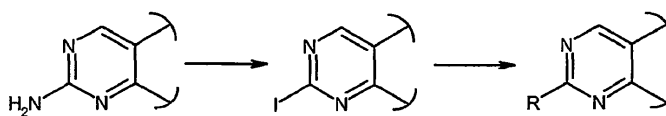


20

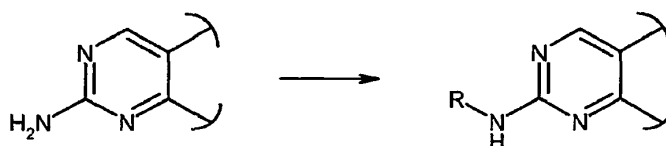
et.29a) en donde R es hidrógeno y X es -NH- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, y X es -NH-, convirtiendo primero el grupo amino en yodo, como se describió en la etapa previa (et.29), y posteriormente hacer reaccionar el yododerivado con una alquil-, cicloalquil-, cicloalquil-alquil-, arilalquil-, heterocicilil- o heterocicilalquil- amina de fórmula RNH<sub>2</sub> (XXVII), en donde R es como se definió en la misma;

et.30) en donde R es hidrógeno y X es -NH- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es arilo y X es un enlace simple, convirtiendo primero el grupo amino en yodo, según la etapa anterior (et.29), y posteriormente haciendo reaccionar el yododerivado con un ácido arilborónico de fórmula R-B(OH)<sub>2</sub> (XXVIII), en presencia de un derivado de paladio

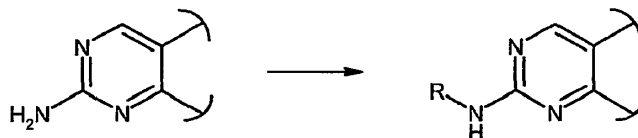
25



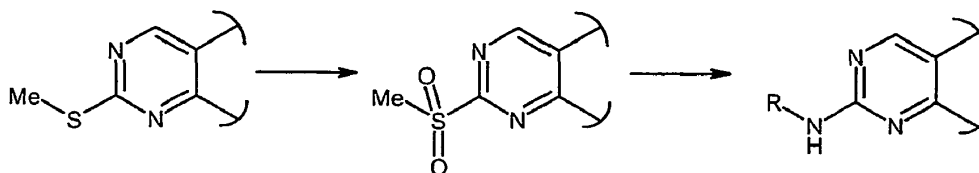
et.31) en donde R es hidrógeno y X es -NH- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es alquilo o arilmetilo, por reacción con un alquil-aldehído o aril-aldehído de fórmula R-CHO (XXIX) en presencia de cianoborohidruro de sodio (NaBH<sub>3</sub>CN) y ácido acético



et.31a) en donde R es hidrógeno y X es -NH- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es cicloalquilo o heterocicloalquilo, por reacción con una cicloalquilcetona o heterocicloalquilcetona en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)<sub>3</sub>) y ácido trifluoroacético

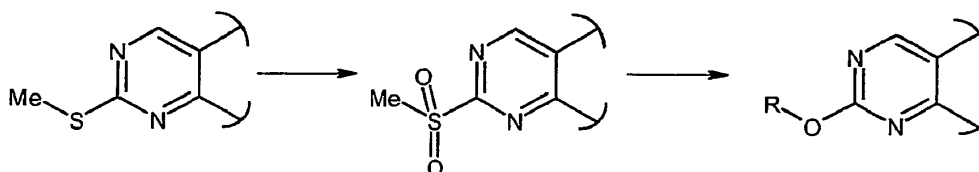


5 et.32) en donde R es como se definió anteriormente, p.ej. metilo, y X es -S- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, convirtiendo primero el grupo RS- en RSO<sub>2</sub>- bajo condiciones oxidativas, y haciendo reaccionar después el derivado de sulfonilo con una amina de fórmula R-NH<sub>2</sub> (XXVII) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido



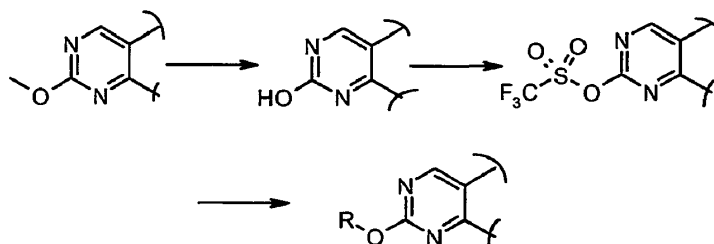
10

et.33) en donde R es como se definió anteriormente, p.ej. metilo, y X es -S- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es como se define en la fórmula (I) y X es -O-, convirtiendo primero el grupo RS- en RSO<sub>2</sub>- según la etapa (et.32) y haciendo reaccionar después el derivado de sulfonilo con un compuesto de fórmula R-OH (XXX)



15

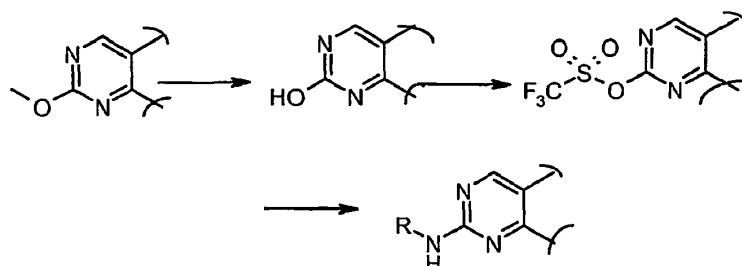
et.33a) en donde R es metilo, y X es -O- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es como se define en la fórmula (I) y X es -O-, convirtiendo primero el grupo MeO- en HO-, haciéndolo reaccionar después con un agente de trifilación para obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula R-OH (XXX)



20

et.33b) en donde R es metilo y X es -O- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, y X es -NH-, convirtiendo primero el grupo MeO- en HO-, haciéndolo reaccionar después con un agente de trifilación para obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente haciéndolo reaccionar con una amina de fórmula R-NH<sub>2</sub> (XXVII) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido

25



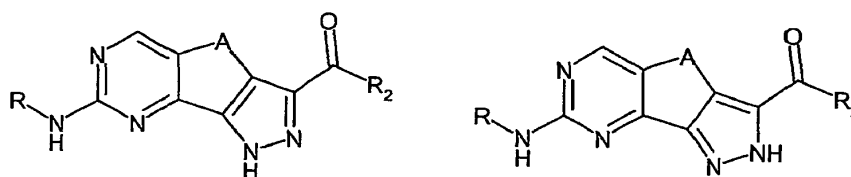
- 5 et. 33c) en donde R es metilo y X es -O- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es un arilo y X es -NH-, convirtiendo primero el grupo MeO- en -OH, haciéndolo reaccionar después con un agente de triflación para obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente haciéndolo reaccionar con una amina de fórmula RNH<sub>2</sub> (XXVII) en donde R es un arilo opcionalmente sustituido en presencia de acetato de paladio y BINAP;
- et.34) en donde A es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde A es un grupo -CH=CH-, bajo condiciones operativas de deshidrogenación en presencia de un catalizador de Pd o Pt.
- 10 El procedimiento anterior, en cualquiera de las variantes mencionadas anteriormente, es un procedimiento por analogía que se puede llevar a cabo según métodos bien conocidos en la técnica. Según la etapa (et.1) del procedimiento, se hace reaccionar 2-etoxi-2-ciclohexen-1-ona con oxalato de dietilo en presencia de LiN(TMS)<sub>2</sub> y de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano o éter dietílico.
- 15 Según la etapa (et.2a), el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un derivado de hidrazina adecuado de fórmula (III), en presencia de un alcohol inferior tal como metanol, etanol o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la reacción anterior se lleva a cabo en etanol a temperatura de reflujo, para obtener una mezcla de ambos compuestos de fórmula (IVa) y (IVb) en donde el primero está presente en mayores cantidades. Su separación en los componentes individuales (IVa) y (IVb) se lleva a cabo bajo métodos convencionales, por ejemplo mediante HPLC preparativa.
- 20 Trabajando según la etapa (et.2b) del procedimiento, por el contrario, esto es, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el derivado de hidrazina de fórmula (III) en presencia de ácido acético, se obtiene un único compuesto de fórmula (IVa). La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente.
- 25 Según la etapa (et.2c) del procedimiento, el compuesto de fórmula (IVa) en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto adecuado de fórmula (IVc) en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 100°C, para obtener una mezcla de compuestos (IVa) y (IVb) en donde el primero está presente en mayores cantidades, y separándolos bajo métodos convencionales, por ejemplo mediante HPLC preparativa.
- 30 Según la etapa (et.3) del procedimiento, el compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) se hace reaccionar con acetal di-terc-butílico de dimetilformamida, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida, para obtener los compuestos de fórmula (Va) o (Vb), respectivamente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 70°C.
- 35 Según una cualquiera de las etapas alternativas (et.4a), (et.4b), (et.4c) o (et.4d) del procedimiento, el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) se hace reaccionar con guanidina, sales de guanidina o derivados de la misma, alquilisotiourea o metilisourea para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) mediante la formación de un anillo de pirimidina. Cualquiera de las reacciones anteriores se lleva a cabo según métodos convencionales. Como ejemplo, las reacciones con guanidina o sales de la misma tales como hidrocloreuro, carbonato o nitrato, o con el derivado de guanidina de fórmula (VI), expuesto en las etapas (et.4a) o (et.4b), se llevan a cabo en un disolvente alcohólico inferior bajo condiciones neutras o básicas, preferiblemente con etanol y etilato de sodio o con diazabicycloundeceno (DBU) a temperatura de reflujo o, alternativamente, en dimetilformamida a una temperatura que varía de 80°C a la temperatura de reflujo en presencia de carbonato de potasio. La reacción con alquilisotiourea (VII), en (et.4c), se lleva a cabo en presencia de acetato de potasio y en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida a temperatura de reflujo.
- 40 La reacción con metilisourea (et.4d) se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y en presencia de una base tal como carbonato de potasio a temperatura de reflujo.
- 45 Las reacciones de las etapas (et.5) y (et.6) se llevan a cabo bajo las condiciones operativas expuestas en las etapas (et.1), (et.2a) o (et.2b) y conducen a los compuestos deseados de fórmula (IXa) o (IXb), respectivamente.
- La etapa (et.7) del procedimiento se lleva a cabo preferiblemente haciendo reaccionar el derivado de fórmula (IXa) o (IXb) con formiato de etilo bajo condiciones básicas, preferiblemente en presencia de etilato de sodio o hidruro de sodio y de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.
- 50 Las condiciones de reacción de la etapa (et.8) son las indicadas previamente para las etapas (et.4a y et.4b).
- Según la etapa (et.9), se hace reaccionar 2-metoxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona con oxalato de dietilo en presencia de hidruro de sodio y en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura de reflujo.



Las condiciones de reacción posteriores de las etapas (et.10) son esencialmente las indicadas previamente para las etapas (et.2a) o (et.2b), y las de las etapas (et.11) y (et.12) corresponden a las de (et.3) y (et.4a y et.4b), respectivamente.

5 Según la etapa (et.13) del procedimiento, es claro para el experto en la materia que ambos compuestos de fórmula (IVa) o (IVb) en donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno son formas tautoméricas de un compuesto dado que se puede identificar convenientemente como que tiene la fórmula (IV). A este respecto, este mismo derivado se hace reaccionar con cloruro de trifenilmetilo para obtener un compuesto de fórmula (XIV) en donde uno cualquiera de los dos átomos de nitrógeno del pirazol está alquilado con un grupo tritilo (p.ej. trifenilmetilo).

10 Las condiciones operativas en las etapas (et.14) y (et.15) del procedimiento corresponden esencialmente a las ya indicadas para las etapas (et.3) y (et.4a y et.4b). Según la etapa (et.16), el grupo tritilo de los compuestos de fórmula (I) se retira bajo condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético y en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (I) en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, en ambas formas:



15 su posterior alquilación con un derivado de fórmula (XVI), según la etapa (et.17) del procedimiento, permite alquilar selectivamente el átomo de nitrógeno del pirazol que está en la vecindad del grupo -COOEt; esta reacción se puede llevar a cabo con terc-butilato de litio en un disolvente adecuado, tal como dioxano, éter dietílico o tetrahidrofurano. Según la etapa (et.18), el compuesto anterior es convertido primero en el aminoderivado libre trabajando según métodos convencionales, por ejemplo bajo condiciones ácidas, preferiblemente con ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como dioxano a temperatura de reflujo, y posteriormente ciclado al derivado tetracíclico deseado en presencia de una base tal como carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y en un disolvente adecuado tal como un alcohol inferior, preferiblemente metanol, variando desde la temperatura ambiente hasta reflujo.

20 Las condiciones operativas de las etapas (et.19) y (et.20) del procedimiento corresponden esencialmente a las ya indicadas para las etapas (et.3) y (et.4c); el posterior tratamiento ácido del compuesto de fórmula (XVIII) al compuesto de fórmula (XIX) se lleva a cabo preferiblemente con una disolución acuosa de ácido acético, a una temperatura de aproximadamente 100°C.

Según la etapa (et.21), el compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con un derivado adecuado de fórmula (XX) en presencia de hidruro de sodio y en un disolvente adecuado, p.ej. éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura que varía de aproximadamente - 50°C a la temperatura ambiente.

30 Las condiciones operativas de la etapa (et.22) corresponden esencialmente a las de la etapa (et.1) del procedimiento.

Como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) así preparados pueden ser convertidos fácilmente en varios otros compuestos de fórmula (I) de la invención.

35 Como ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que llevan R<sub>2</sub> como un grupo etoxi, o incluso como un grupo alcoxi, pueden ser convertidos en diversos derivados según métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster (-COOR<sub>2</sub>) en carboxamidas (-CONH<sub>2</sub>), carboxamidas N-sustituidas (-CONHR'') y ácidos carboxílicos (-COOH), por ejemplo como se indica en las etapas (et.23), (et.24) y (et.25).

40 Las condiciones operativas son las conocidas ampliamente en la técnica, y pueden comprender, por ejemplo en la conversión de un grupo carboxiéster en un grupo carboxamida, la reacción con amoniaco o hidróxido de amonio en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol inferior, dimetilformamida o mezclas de los mismos; preferiblemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido de amonio en una mezcla de metanol/dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C.

45 Se aplican condiciones operativas análogas en la preparación de carboxamidas N-sustituidas, en donde se usa una amina primaria adecuada en lugar de amoniaco o hidróxido de amonio. Asimismo, los grupos carboxiéster pueden ser convertidos en derivados de ácidos carboxílicos mediante condiciones de hidrólisis básica o ácida, ampliamente conocidas en la técnica.

50 Según la etapa (et.26) del procedimiento, los compuestos de fórmula (1) en donde R<sub>2</sub> es hidroxilo (-COOH) pueden ser convertidos en derivados de carboxamido (-CONR''R''') o [-CON(OH)R''] en donde R'' y R''' son como se indicó anteriormente, incluso también compuestos en donde R'' y R''' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S.

- La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina de fórmula (XXIII) o de un compuesto de fórmula (XXIV), como puede ser el caso, bajo condiciones básicas, preferiblemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también se pueden requerir cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP).
- Además, los compuestos de fórmula (I) en donde R-NH- es un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) pueden ser convertidos fácilmente en los correspondientes derivados de carboxamido (-NHCOR) o ureido (-NHCONHR), como se expone en las etapas (et.27) o (et.28) del procedimiento, respectivamente. Típicamente, la reacción con isocianato se realiza con hidruro de sodio en dimetilformamida, mientras que la del cloruro de ácido se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como piridina, tetrahidrofurano, acetato de etilo o dioxano, o una mezcla de ellos a temperatura ambiente.
- Los compuestos de fórmula (I) en donde R-NH- representa un grupo arilamino o heteroarilamino se pueden obtener mediante los correspondientes yododerivados, que, a su vez, se pueden preparar mediante los correspondientes compuestos de fórmula (I) en donde R-NH- es amino, según la etapa (et.29) del procedimiento.
- La preparación de los yododerivados se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o dimetoxietano, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 70°C, y durante un tiempo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 48 horas.
- La posterior conversión del yododerivado se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo, y en presencia de cantidades catalíticas de acetato de paladio, (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base tal como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 110°C y durante un tiempo que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.
- Los compuestos de fórmula (I) en donde R es arilo y X es un enlace simple se pueden obtener, como se indica en la etapa (et.30), a partir del yododerivado mencionado anteriormente por reacción con ácidos arilborónicos de fórmula (XXVIII) en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, diclorometano, metanol, dimetoxietano o acetonitrilo, en presencia de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o tetrakis(trifenilfosfinopaladio [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], opcionalmente en presencia de fluoruro de cesio, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C.
- Los compuestos de fórmula (I) en donde RNH- representa un alquilamino, cicloalquilamino, cicloalquil-alquilamino, heterociclicilamino, heterociclicilalquilamino se pueden obtener a partir de los correspondientes yododerivados como se expone en la etapa (et.29a) del procedimiento. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, dioxano o acetonitrilo, o sin disolvente a una temperatura que varía de 40°C a 120°C durante un tiempo que varía de 3 a 18 horas.
- Los compuestos de fórmula (I) en donde R-NH- es amino también pueden ser convertidos en los correspondientes derivados de alquilamino o arilmetilamino de fórmula (I) indicados en (et.31), operando en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes, por ejemplo que comprenden una mezcla 1:1:1 de ácido acético, metanol y agua.
- Los compuestos de fórmula (I) en donde R-NH- es amino también pueden ser convertidos en los correspondientes derivados de cicloalquilamino o heterocicloalquilamino de fórmula (I) indicados en (et.31a), operando en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, dimetilformamida.
- Los compuestos de fórmula (I) en donde R-X- representa un grupo alquiltio (R-S-) pueden ser convertidos en diversos compuestos de fórmula (I) en donde X es -NH-, oxidando primero el grupo alquiltio a alquilsulfonilo y reemplazándolo con un grupo R-NH-, como se indica en (et.32). La etapa oxidativa se puede llevar a cabo con oxona en presencia de un disolvente adecuado, preferiblemente dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperatura ambiente; el posterior reemplazo del grupo alquilsulfonilo con un aminoderivado adecuado se lleva a cabo preferiblemente en presencia de dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o diglima, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C.
- De manera interesante, cuando la última etapa se lleva a cabo en presencia de dimetilsulfóxido como disolvente adecuado, este mismo disolvente puede actuar también como agente oxidante capaz de proporcionar los compuestos deseados en donde A representa un grupo -CH=CH-. Estos últimos derivados son separados después de la mezcla de reacción según métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o por HPLC preparativa.
- Según la etapa (et.33) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en donde X es -O- se pueden obtener fácilmente haciendo reaccionar el derivado de sulfonilo con un derivado de alcohol o fenol de fórmula (XXX) en donde R es como en la fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio o sodio, butil-litio, amida de litio, hidruro de sodio o similares, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano, y trabajando a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C.

Alternativamente, según las etapas (et.4d) y (et.33a), los compuestos de fórmula (I) en donde X es -O- se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) con sulfato de metilisourea operando en un disolvente adecuado tal como dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo en presencia de una base tal como carbonato de sodio o potasio a una temperatura que varía de 50°C a 100°C. Los compuestos de fórmula (I) en donde X es -O- y R es hidrógeno se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (I) en donde X es -O- y R es metilo con cloruro de trimetilsililo en presencia de yoduro de sodio y en un disolvente adecuado tal como dioxano, tetrahidrofurano o acetonitrilo a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (I) en donde X es -O- y R es un grupo trifluorosulfonilo se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (I) en donde X es -O- y R es hidrógeno con un agente de triflación tal como anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de trifluorometanosulfonilo o N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida), opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropil-N-etilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura que varía desde -78°C hasta la temperatura ambiente.

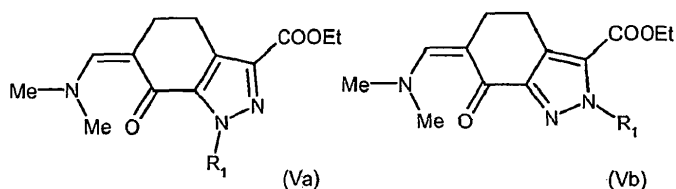
Los compuestos de fórmula (I) en donde X es -O- y R es como se describió anteriormente se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (I) en donde X es -O- y R es un grupo trifluorometanosulfonilo con un alcohol o fenol de fórmula (XXX) en donde R es como en la fórmula (I), operando en un disolvente adecuado tal como dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 90°C, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como tolueno, dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo, en presencia de acetato de paladio, (±)-BINAP y una base tal como fosfato de potasio (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) o carbonato de potasio o cesio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o CsCO<sub>3</sub>) a una temperatura que varía de 0°C a 100°C (et.33c).

Los compuestos de fórmula (I) en donde X es -NH- y R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (I) en donde X es -O- y R es un grupo trifluorometanosulfonilo con una amina de fórmula R-NH<sub>2</sub> (XXVII) en donde R es como en la fórmula (I), operando en un disolvente adecuado tal como dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 90°C, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio o trietilamina.

Finalmente, cualquiera de los compuestos anteriores de fórmula (I) en donde A representa un grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- puede sufrir deshidrogenación en presencia de un catalizador de paladio o platino opcionalmente soportado, para dar lugar al correspondiente derivado aromático en donde A es -CH=CH-, según (et.34) del procedimiento.

Véase la sección experimental para cualquier ejemplo específico concerniente a la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la invención y su conversión en otros compuestos de fórmula (I).

Los compuestos intermedios de fórmula (Va) o (Vb) según la etapa (et.3) del procedimiento



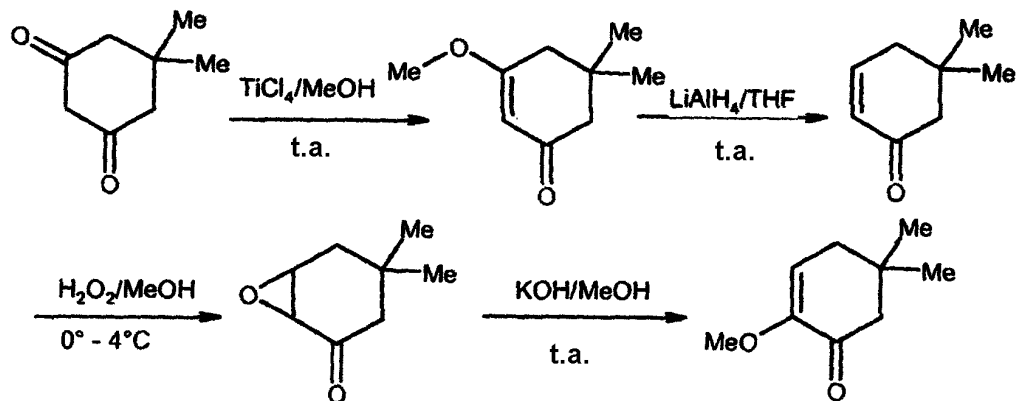
y en donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo son nuevos, y, por ello, representan un objeto adicional de la invención, a condición de que los compuestos de fórmula (Va) en donde R<sub>1</sub> sea un fenilo opcionalmente sustituido estén excluidos.

Según cualquier variante del procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), el material de partida y cualquier otro reaccionante se conoce o se prepara fácilmente según métodos conocidos.

Como ejemplo, la 2-etoxi-2-ciclohexen-1-ona es un compuesto conocido que se puede obtener fácilmente llevando a reflujo ciclohexan-1,2-diona con etanol en tolueno, en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluenosulfónico (TsOH).

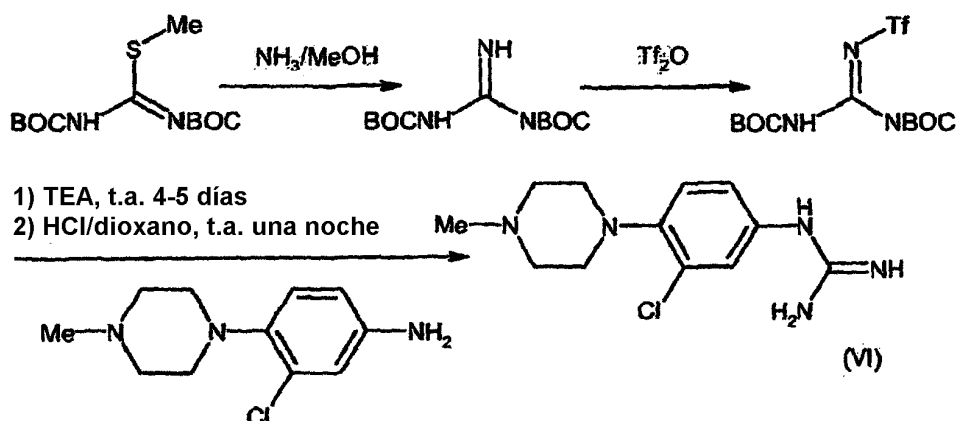
Asimismo, la 2-metoxi-4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona es un compuesto conocido que se puede preparar mediante epoxidación de 4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona disponible en el mercado y el posterior tratamiento del epóxido con hidróxido de potasio en metanol.

Finalmente, la 2-metoxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona se puede preparar según el siguiente esquema a partir de 5,5-dimetil-ciclohexan-1,3-diona, disponible en el mercado:



5 Los compuestos de fórmula (III), (VI), (VII), (XVI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) y (XXX) son conocidos o se preparan fácilmente según métodos conocidos.

Sólo como ejemplo, cuando se preparan guanidinoderivados dados de fórmula (VI) en donde R es un resto químico bastante complejo, se puede seguir el esquema siguiente:



10 A partir de todo lo anterior, es claro para el experto en la materia que cuando se preparan los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las variantes del procedimiento mencionadas anteriormente, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o los compuestos intermedios de los mismos y que podrían dar lugar a reacciones secundarias indeseadas, necesitan ser protegidos apropiadamente según técnicas convencionales. Asimismo, la conversión de estos últimos en los compuestos desprotegidos libres se puede llevar a cabo según procedimientos conocidos.

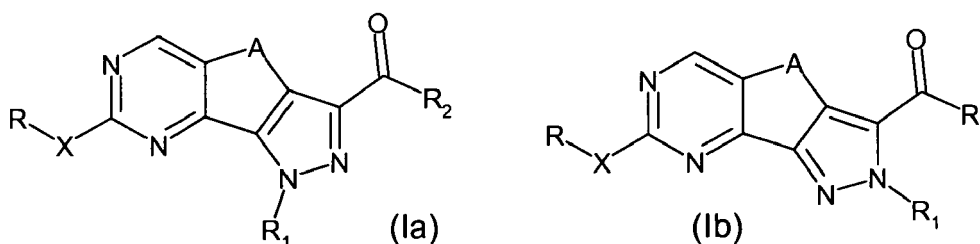
15 Como se apreciará fácilmente, si los compuestos de fórmula (I) preparados según el procedimiento descrito anteriormente se obtienen como una mezcla de isómeros, su separación en isómeros individuales de fórmula (I), según técnicas convencionales, está dentro del alcance de la presente invención.

Las técnicas convencionales para resolución de racematos incluyen, por ejemplo, cristalización repartida de derivados salinos diastereoisoméricos o HPLC preparativa quiral.

20 Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención también se pueden preparar según técnicas de química combinatoria ampliamente conocidas en la técnica, por ejemplo llevando a cabo las reacciones mencionadas anteriormente entre los diversos compuestos intermedios de una manera en serie y trabajando bajo condiciones de síntesis de fase sólida (SPS).

25 Para una referencia general a la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la invención según técnicas de química combinatoria, véase la sección experimental.

Por ello, es un objeto adicional de la presente invención una colección de dos o más compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



en la que

- 5 R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

X es un enlace simple o un radical divalente seleccionado de -NR', -CONR', -NH-CO-NH-, -O-, -S- o -SO<sub>2</sub>-, en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R y R' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R<sub>1</sub>, unido a uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol según las fórmulas (Ia) o (Ib), representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, en la fórmula (Ib), R<sub>1</sub> es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-divalente que está enlazado a R<sub>2</sub>, en donde n es 2 o 3, R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, metilendioxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, alcoxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquilo, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio;

R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de -NR''R''', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' y R''' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R'' y R''' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

A es un grupo divalente seleccionado de -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

#### FARMACOLOGÍA

Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteínas cinasas, y son por lo tanto útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación no regulada de células tumorales.

En terapia, se pueden usar en el tratamiento de diversos tumores, tales como los indicados anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares tales como psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis y estenosis y restenosis post-quirúrgica y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La actividad inhibitoria de inhibidores de cdk/ciclina putativos y la potencia de compuestos seleccionados se determina mediante un método de ensayo basado en el uso de la tecnología SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

El ensayo consiste en la transferencia de un resto fosfato marcado por radioactividad por la cinasa a un sustrato biotinilado. El producto biotinilado marcado con <sup>33</sup>P resultante se deja unir a perlas SPA revestidas con estreptavidina (capacidad de biotina 130 pmol/mg), y la luz emitida se mide en un contador de escintilación.

Ensayo de inhibición de la actividad de CDK2/Ciclina A

Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 4 μM de sustrato histona H1 (Sigma # H-5505) biotinilada en el propio laboratorio, 10 μM de ATP (P<sup>33</sup>γ-ATP de 0,1 microCi), complejo

Ciclina A/CDK2 1,1 nM, inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de una incubación durante 60 min a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la adición de 100 µl de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 µM, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, se extrajeron 110 µL de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATEs de 96 pocillos que contenían 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, las placas fueron leídas durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

Determinación de IC<sub>50</sub>: los inhibidores fueron ensayados a diferentes concentraciones que variaban de 0,0015 a 10 µM. Los datos experimentales fueron analizados por el programa informático GraphPad Prizm usando la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - x) \cdot \text{pendiente})})$$

donde x es el logaritmo de la concentración de inhibidor, y es la respuesta; y empieza en la parte inferior y va hasta la parte superior con una forma sigmoidea.

Cálculo de Ki:

Método experimental: La reacción se llevó a cabo en un tampón (Tris 10 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA 0,2 mg/ml, DTT 7,5 mM) que contenía 3,7 nM de enzima, histona y ATP (relación constante de ATP frío/marcado 1/3000). La reacción fue detenida con EDTA y el sustrato capturado en fosfomembrana (placas Multiscreen de 96 pocillos, de Millipore). Después de un lavado extensivo, las placas multiscreen fueron leídas en un contador top counter. Se midió el control (tiempo cero) para cada concentración de ATP e histona.

Diseño experimental: Las velocidades de reacción se miden a cuatro concentraciones de ATP, sustrato (histona) e inhibidor. Se diseñó una matriz de 80 puntos de concentración alrededor de los valores de ATP y Km del sustrato respectivos, y los valores IC<sub>50</sub> del inhibidor (0,3, 1, 3, 9 veces los valores Km o IC<sub>50</sub>). Un experimento preliminar de curso del tiempo en ausencia de inhibidor y a las diferentes concentraciones de ATP y sustrato permite la selección de un solo tiempo de punto final (10 min) en el intervalo lineal de la reacción para el experimento de determinación de Ki.

Estimaciones de parámetros cinéticos: Los parámetros cinéticos fueron estimados por regresión de mínimos cuadrados simultánea no lineal usando [Eq.1] (inhibidor competitivo respecto a ATP, mecanismo aleatorio) usando el juego de datos completo (80 puntos):

$$v = \frac{V_m \cdot A \cdot B}{\alpha \cdot K_a \cdot K_b + \alpha \cdot K_a \cdot B + \alpha \cdot K_b \cdot A + A \cdot B + \alpha \cdot \frac{K_a}{K_i} \cdot I \cdot (K_b + \frac{B}{\beta})} \quad [\text{Eq.1}]$$

donde A=[ATP], B=[Sustrato], I=[inhibidor], V<sub>m</sub>=velocidad máxima, K<sub>a</sub>, K<sub>b</sub>, K<sub>i</sub> las constantes de disociación de ATP, sustrato e inhibidor respectivamente. α y β son el factor de cooperatividad entre la unión sustrato y ATP y la unión sustrato e inhibidor respectivamente.

Además los compuestos seleccionados se caracterizan en un panel de cinasas ser/tre estrechamente relacionadas con el ciclo celular (CDK2/ciclina E, cdk1/ciclina B1, cdk5/p25, cdk4/ ciclina D1), y también para la especificidad en MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Aurora-2 y Cdc 7

Ensayo de inhibición de la actividad de CDK2/Ciclina E

Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 10 µM de sustrato histona H1 (Sigma # H-5505) biotinilada en el propio laboratorio, 30 µM de ATP (P<sup>33</sup>γ-ATP de 0,3 microCi), 4 ng de complejo GST-Ciclina E/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de una incubación durante 60 min a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la adición de 100 µl de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 µM, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, se extrajeron 110 µL de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATEs de 96 pocillos que contenían 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, las placas fueron leídas durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

Determinación de IC<sub>50</sub>: véase más atrás

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk1/Ciclina B1

Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 4 µM de sustrato histona H1 (Sigma # H-5505) biotinilada en el propio laboratorio, 20 µM de ATP (P<sup>33</sup>γ-ATP de 0,2 microCi), 3 ng de complejo Ciclina B/CDK1, inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de 20 min de incubación a t.a., la reacción fue detenida por 100 µl de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500 µM, que contenían 1 mg de perlas SPA. Después se

transfirió un volumen de 110 µl a Optiplate. Después de 20 min de incubación para la captura de sustrato, se añadieron 100 µl de CsCl 5M para permitir la estratificación de las perlas a la parte superior del Optiplate y se dejó reposar 4 horas antes de contar la radioactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC<sub>50</sub>: véase más atrás

5 Ensayo de inhibición de la actividad de cdk5/p25

El ensayo de inhibición de la actividad de cdk5/p25 se realiza según el siguiente protocolo.

10 Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 10 µM de sustrato histona H1 (Sigma # H-5505) biotinilada, 30 µM de ATP (P<sup>33</sup>γ-ATP de 0,3 microCi), 15 ng de complejo CDK5/p25, inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de una incubación durante 35 min a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la adición de 100 µl de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 µM, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, se extrajeron 110 µL de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATES de 96 pocillos que contenían 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, las placas fueron leídas durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

15 Determinación de IC<sub>50</sub>: véase más atrás

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk4/Ciclina D1

20 Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 0,4 µM de sustrato GST-Rb de ratón (769-921) (# sc-4112 de Santa Cruz), 10 µM de ATP (P<sup>33</sup>γ-ATP de 0,5 µCi), 100 ng de GST-cdk4/GST-Ciclina D1 expresado por baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 50 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de 40 min de incubación a 37 °C, la reacción fue detenida mediante 20 µl de EDTA 120 mM.

Captura: Se transfirieron 60 µl desde cada pocillo a la placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Después las placas se lavaron 3 veces con 150 µl/pocillo de PBS exento de Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup> y se filtraron mediante el sistema de filtración MultiScreen.

25 Detección: se dejaron secar los filtros a 37°C, después se añadieron 100 µl/pocillo de escintilante y el fragmento Rb marcado con 33P fue detectado por conteo de la radioactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC<sub>50</sub>: véase más atrás

Ensayo de inhibición de la actividad de MAPK

30 Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 10 µM de sustrato MBP (Sigma # H-1891) biotinilado en el propio laboratorio, 15 µM de ATP (P<sup>33</sup>γ-ATP de 0,15 microCi), 30 ng de GST-MAPK (Upstate Biotechnology # 14-173), inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de una incubación durante 35 min a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la adición de 100 µl de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 µM, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, se extrajeron 110 µL de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATES de 96 pocillos que contenían 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, las placas fueron leídas durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

35 Determinación de IC<sub>50</sub>: véase más atrás

Ensayo de inhibición de la actividad de PKA

40 Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 10 µM de sustrato histona H1 (Sigma # H-5505) biotinilada en el propio laboratorio, 10 µM de ATP (P<sup>33</sup>γ-ATP de 0,2 microCi), 0,45 U de PKA (Sigma # 2645), inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de una incubación durante 90 min a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la adición de 100 µl de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 µM, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, se extrajeron 110 µL de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATES de 96 pocillos que contenían 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, las placas fueron leídas durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

45 Determinación de IC<sub>50</sub>: véase más atrás

Ensayo de inhibición de la actividad de EGFR

50 Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 10 µM de sustrato MBP (Sigma # H-1891) biotinilado en el propio laboratorio, 2 µM de ATP (P<sup>33</sup>γ-ATP de 0,04 microCi), 36 ng de GST-

EGFR expresada en insectos, inhibidor en un volumen final de 30  $\mu$ l de tampón (Hepes 50 mM pH 7,5,  $MgCl_2$  3 mM,  $MnCl_2$  3 mM, DTT 1 mM,  $NaVO_3$  3  $\mu$ M + 0,2 mg/ml de BSA). Después de una incubación durante 20 min a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la adición de 100  $\mu$ l de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500  $\mu$ M, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, se extrajeron 110  $\mu$ L de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATEs de 96 pocillos que contenían 100  $\mu$ l de CsCl 5M. Después de 4 horas, las placas fueron leídas durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

5

Determinación de  $IC_{50}$ : véase más atrás

Ensayo de inhibición de la actividad de IGF1-R

10 El ensayo de inhibición de la actividad de IGF1-R se realiza según el siguiente protocolo.

Activación de la enzima: La IGF1-R debe ser activada por auto-fosforilación antes de empezar el experimento. Justo antes del ensayo, se incubó una disolución concentrada de enzima (694 nM) durante media hora a 28°C en presencia de 100  $\mu$ M de ATP y después se lleva a la dilución de trabajo en el tampón indicado.

15

Reacción de la cinasa: Se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U 10  $\mu$ M de sustrato péptido IRS1 (PRIMM) biotinilado, 0-20  $\mu$ M de inhibidor, 6  $\mu$ M de ATP,  $^{33}P$ -ATP de 1 microCi, y 6 nM de GST-IGF1-R (preincubado durante 30 min a temperatura ambiente con 60  $\mu$ M de ATP frío) en un volumen final de 30  $\mu$ l de tampón (HEPES 50 mM pH 7,9,  $MnCl_2$  3 mM, DTT 1 mM,  $NaVO_3$  3  $\mu$ M). Después de una incubación durante 35 min a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la adición de 100  $\mu$ l de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500  $\mu$ M, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, se extrajeron 110  $\mu$ L de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATEs de 96 pocillos que contenían 100  $\mu$ l de CsCl 5 M. Después de 4 horas, las placas fueron leídas durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

20

Ensayo de inhibición de la actividad de Aurora-2

25

Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 8  $\mu$ M de péptido biotinilado (4 repeticiones de LRRWSLG) biotinilada, 10  $\mu$ M de ATP ( $P^{33}\gamma$ -ATP de 0,5 iCi), 7,5 ng de Aurora 2, inhibidor en un volumen final de 30  $\mu$ l de tampón (HEPES 50 mM pH 7,0,  $MgCl_2$  10 mM, DTT 1 mM, 0,2 mg/ml de BSA, ortovanadato 3  $\mu$ M). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción fue detenida y el péptido biotinilado capturado añadiendo 100  $\mu$ l de suspensión de perlas.

30

Estratificación: Se añadieron 100  $\mu$ l de CsCl<sub>2</sub> 5 M a cada pocillo y se dejaron reposar 4 horas antes de contar la radioactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de  $IC_{50}$ : véase más atrás

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/dbf4

El ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/dbf4 se realiza según el siguiente protocolo.

35

El sustrato Biotina-MCM2 es trans-fosforilado por el complejo Cdc7/Dbf4 en presencia de ATP marcado con  $\gamma^{33}$ -ATP. El sustrato de Biotina-MCM2 fosforilado es capturado después por perlas SPA revestidas con Estreptavidina, y el grado de fosforilación evaluado por conteo  $\beta$ .

El ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/dbf4 se realizó en una placa de 96 pocillos según el siguiente protocolo.

A cada pocillo de la placa se añadió:

40

- 10  $\mu$ l de sustrato (MCM2 biotinilado, concentración final 6  $\mu$ M)
- 10  $\mu$ l de enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final de 17,9 nM)
- 10  $\mu$ l de compuesto de ensayo (12 concentraciones crecientes en el intervalo de nM a  $\mu$ M para generar una curva dosis-respuesta)

45

- Se usaron después 10  $\mu$ l de una mezcla de ATP frío (concentración final 2  $\mu$ M) y ATP radioactivo (relación molar 1/5000 con el ATP frío) para iniciar la reacción, que se dejó tener lugar a 37°C.

El sustrato, la enzima y el ATP fueron diluidos en GEPES 50 mM pH 7,9 que contenía  $MgCl_2$  15 mM, DTT 2 mM,  $NaVO_3$  3  $\mu$ M, glicerofosfato 2 mM y 0,2 mg/ml de BSA. El disolvente para los compuestos de ensayo también contenía DMSO al 10%.



Después de incubación durante 60 minutos, la reacción fue detenida añadiendo a cada pocillo 100  $\mu$ l de PBS pH 7,4 que contenía EDTA 50 mM, ATP frío 1 mM, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina.

5 Después de 20 min de incubación, se extrajeron 110  $\mu$ l de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATEs de 96 pocillos que contenían 100  $\mu$ l de CsCl 5M. Después de 4 horas, las placas fueron leídas durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

Determinación de IC<sub>50</sub>: véase más atrás

10 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados bien como agentes únicos o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos, tales como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes de alquilación, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (p.ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas matriciales, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de tirosina cinasas, agentes anti-receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, 15 agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p.ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión con tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

20 Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito más adelante y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando una formulación de combinación sea inapropiada.

25 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p.ej., a seres humanos, pueden ser administrados por la rutas usuales, y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, condiciones del paciente y ruta de administración.

30 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en diversas formas de dosificación, p.ej., por vía oral, en la forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos con azúcar o películas, soluciones líquidas o suspensiones; por vía rectal en la forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej., intramuscular, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

35 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales, y se administran en una forma farmacéutica adecuada.

40 Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p.ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p.ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes de unión, p.ej., almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, p.ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; materias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulación, 45 compresión, revestimiento con azúcar, o revestimiento con películas.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p.ej., jarabes, emulsiones y suspensiones.

Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

50 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p.ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p.ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en la forma de soluciones salinas acuosas, estériles, isotónicas, o pueden contener propilenglicol como vehículo.

- 5 Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p.ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietilensorbitán o lecitina.

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin plantear ninguna limitación a ella, se dan ahora los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

- 10 Se han preparado varios compuestos de fórmula (I), que incluyen por ello los de fórmula (Ia) y (Ib) de la invención. Aunque algunos de ellos han sido nombrados y enumerados específicamente en la siguiente sección experimental, la mayoría han sido convenientemente identificados según el sistema de codificación de las tablas indicadas en la sección experimental, junto con sus datos analíticos.

Cada código, que identifica sin ambigüedad un único compuesto específico de fórmula (I) solamente, consiste en cinco unidades B-X-M(C)-D.

- 15 El código B representa cualquier sustituyente R, según la fórmula (I), que está unido al resto de la molécula mediante el enlace X; cada grupo B se representa mediante la fórmula química apropiada en la siguiente tabla I, que indica también su punto de unión al resto de la molécula X-M.

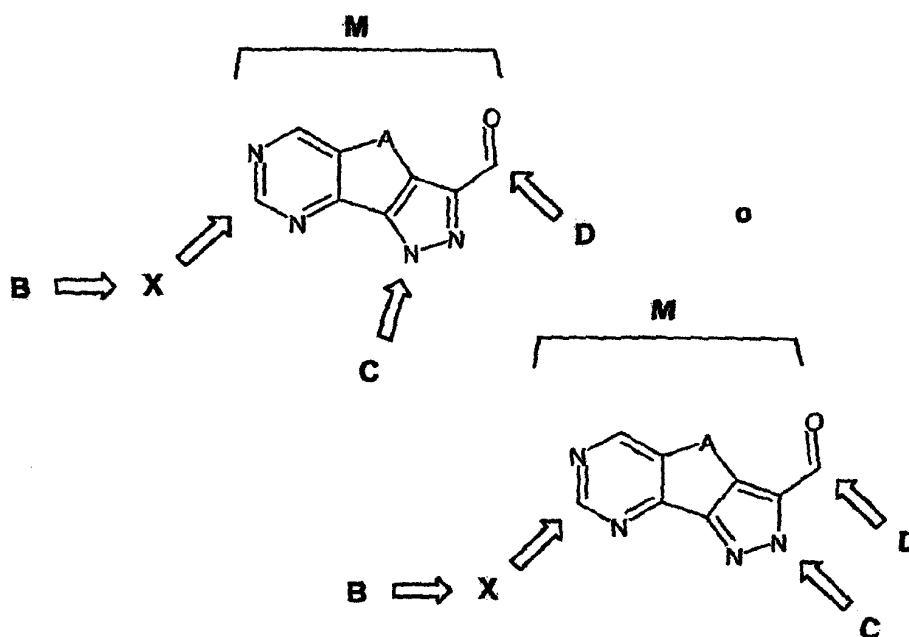
El código X representa sólo el grupo X en la fórmula (I); sus significados se representan en la siguiente tabla II, que indica también su punto de unión al resto de la molécula M.

- 20 El código C representa el grupo R<sub>1</sub> que está unido al resto de la molécula mediante uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del pirazol, según la fórmula (I). >Cada grupo C se representa mediante la fórmula química apropiada en la siguiente tabla III, que indica también su punto de unión al resto de la molécula M.

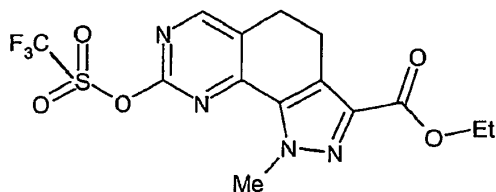
- 25 El código D representa el grupo R<sub>2</sub> que está unido al resto de la molécula mediante el grupo carbonilo, según la fórmula (I). Cada grupo D se representa mediante la fórmula química apropiada en la siguiente tabla IV, que indica también su punto de unión al resto de la molécula M.

Finalmente, el código M se refiere al núcleo central de la molécula (I) que lleva un grupo carbonilo en la posición 3. A partir de todo lo anterior, es claro para el experto en la materia que M está sustituido por grupos -X- (código X), R<sub>1</sub> (código C) y R<sub>2</sub> (código D), indicados en la fórmula (I); cada grupo M se representa mediante la fórmula química apropiada, en la tabla V, que indica también las posiciones de los otros sustituyentes.

- 30 Por lo tanto, el sistema de codificación usado en la presente memoria para algunos compuestos de fórmula (I) puede ser resumido brevemente como sigue:



Sólo como ejemplo, que no pretende limitar el alcance de la presente invención, el compuesto B66-X03-M00(C01)-D01 (véase el ejemplo 36) representa el derivado de pirazoloquinazolina de fórmula (Ia) en donde el núcleo central está representado por el resto M00 de la tabla V, R es el grupo de fórmula B66 de la tabla I, X es el grupo divalente X03 de la tabla II, R<sub>1</sub> es el grupo C01 de la tabla III y R<sub>2</sub> es el grupo D01 de la tabla IV, teniendo la fórmula



B66-X03-M00(C01)-D01

5

A partir de todo lo anterior, es claro para el experto en la materia que cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están enlazados entre sí según la fórmula (Ib), entonces este ciclo adicional ya está incluido en la estructura del resto M y, por ello, los códigos C y D están ausentes.

Tabla I

TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B00
	B01
	B02
	B03
	B04
	B05
	B06
	B07
	B08
	B09
	B10

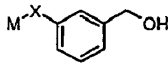
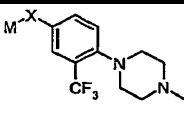
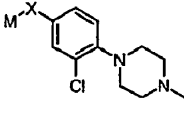
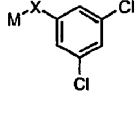
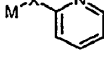
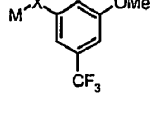
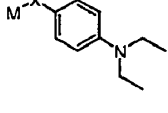
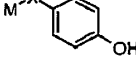
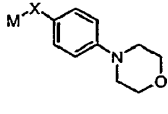
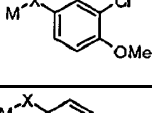
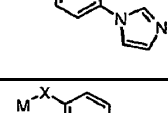
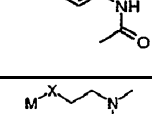
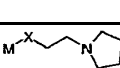
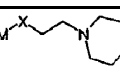
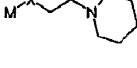
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B11
	B12
	B13
	B14
	B15
	B16
	B17
	B18
	B19
	B20
	B21
	B22
	B23
	B24
	B25

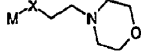

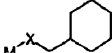


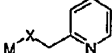
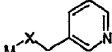
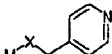
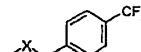
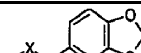
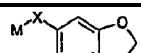
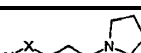
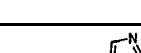
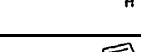
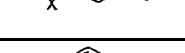

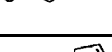
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B26
	B27
	B28
	B29
	B30
	B31
	B32
	B33
	B34
	B35
	B36
	B37
	B38
	B39
	B40
	B41
	B42

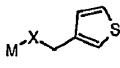
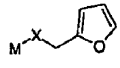
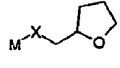
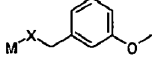
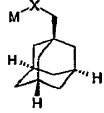
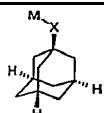
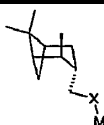
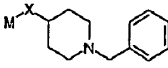
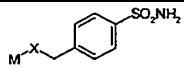
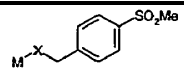
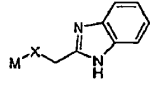
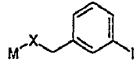
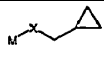
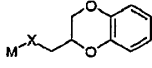
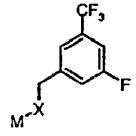
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B43
	B44
	B45
	B46
	B47
	B48
	B49
	B50
	B51
	B52
	B53
	B54
	B55
	B56
	B57

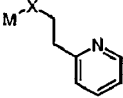
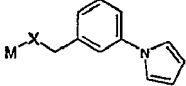
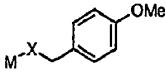
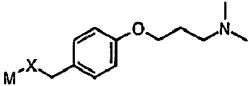
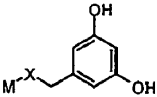
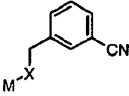
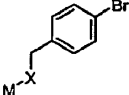
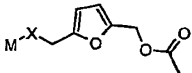
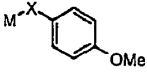
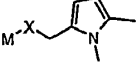
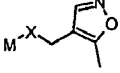
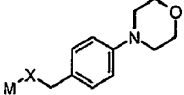
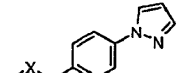
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B58
	B59
	B60
	B61
	B62
	B63
	B64
	B65
$M-X-CF_3$	B66
$M-X-Me$	B67
	B68
	B69
	B70
	B71
	B72



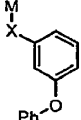


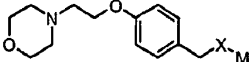
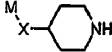
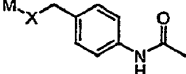
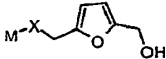
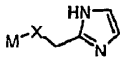
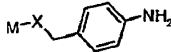
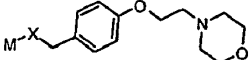
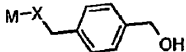

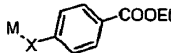
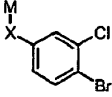
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B73
	B74
	B75
	B76
	B77
	B78
	B79
	B80
	B81
	B82
	B83
	B84
	B85
	B86
	B87
	B88



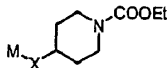
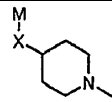
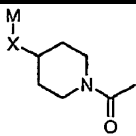
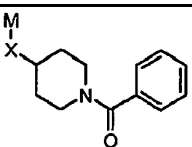
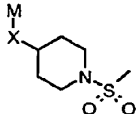
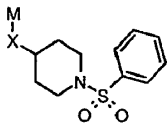
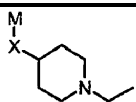
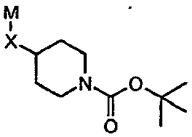
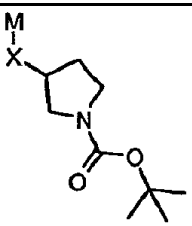
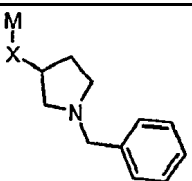
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B89
	B90
	B91
	B92
	B93
	B94
	B95
	B96
	B97
	B98

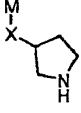
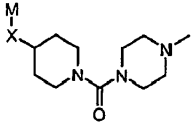
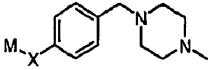
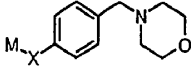
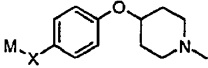
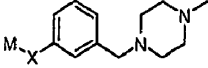
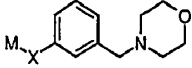
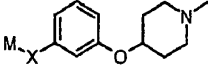
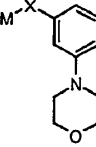
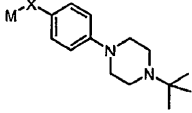
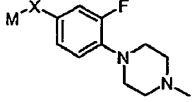
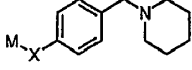
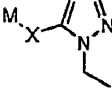
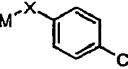
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B99
	B100
	B101
	B102
	B103
	B104
	B105
	B106
	B107
	B108
	B109
	B110
	B111
	B112

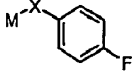
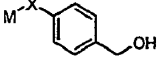
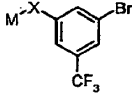
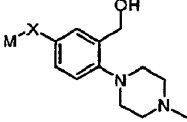
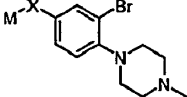
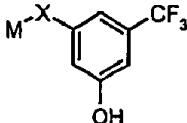
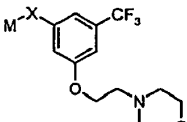
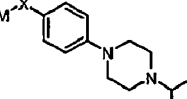
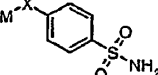


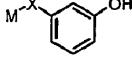
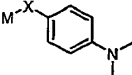
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B113
	B114
	B115
	B116
	B117
	B118
	B119
	B120
	B121
	B122
	B123
	B124
	B125

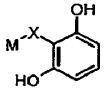
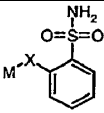
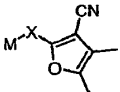
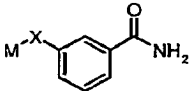
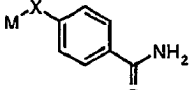
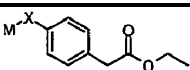
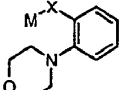
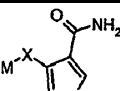
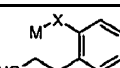
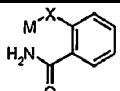
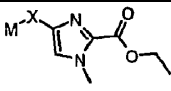
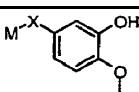
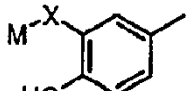
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B126
	B127
	B128
	B129
	B130
	B131
	B132
	B133
	B134
	B135
	B136
	B137
	B138

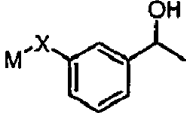
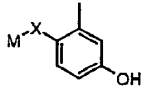
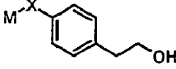
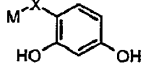
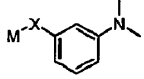
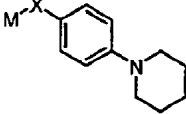
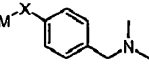
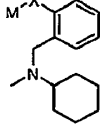
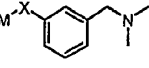
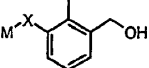
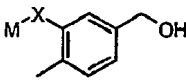
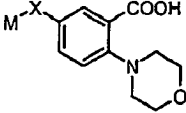
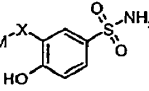
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B139
	B140
	B141
	B142
	B143
	B144
	B145
	B146
	B147
	B148
	B149
	B150
	B151

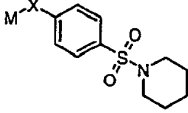
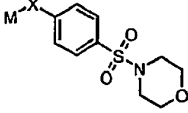
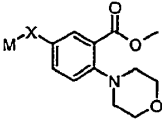
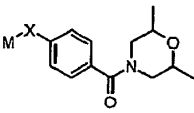
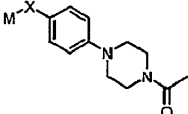
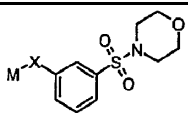
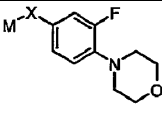
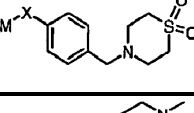
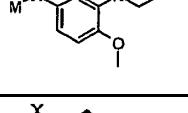
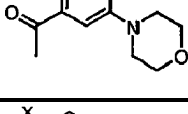
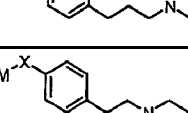
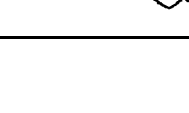
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B152
	B153
	B154
	B155
	B156
	B157
	B158
	B159
	B160
	B161
	B162
	B163

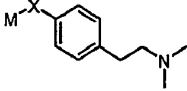
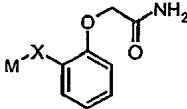
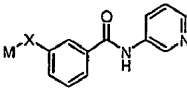
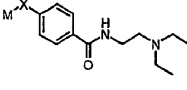
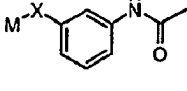
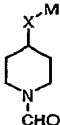
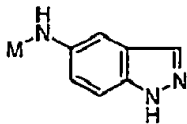
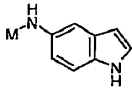
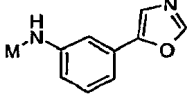
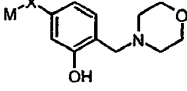
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B164
	B165
	B166
	B167
	B168
	B169
	B170
	B171
	B172
	B173

Tabla II

TABLA DE ENLAZANTES X	
Fragmento	Código
-NH-M	X00
-CONH-M	X01
-NHCONH-M	X02
-O-M	X03
-S-M	X04
-SO <sub>2</sub> -M	X05
-M	X06

Tabla III






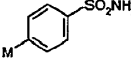
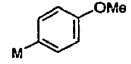
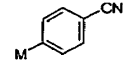


TABLA DE GRUPOS C	
Fragmento	Código
M-H	C00
M-Me	C01
M-tBu	C02
	C03
	C04
	C05
	C06
	C07
	C08
	C09
	C10
	C11
	C12




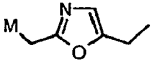
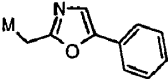



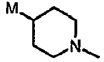
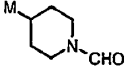
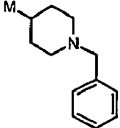
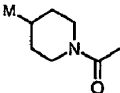


TABLA DE GRUPOS C	
Fragmento	Código
	C13
	C14
	C15
	C16
	C17
	C18
	C19
	C20
	C21
	C22
	C23
	C24

Tabla IV




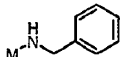
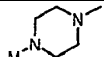
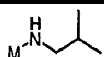
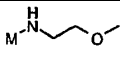
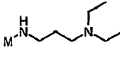
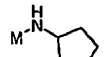
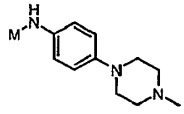
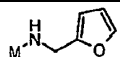
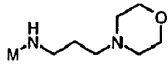
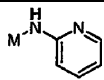
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
M-OMe	D00
M-OEt	D01
M-OH	D02
M-NH <sub>2</sub>	D03
	D04
M-NH-OH	D05
	D06
M-Ph	D07
	D08
	D09
	D10
	D11
	D12
	D13
	D14
	D15
	D16
	D17
	D18

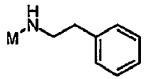
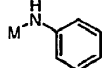
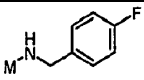
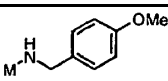
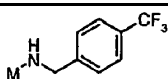
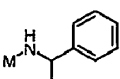
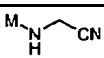
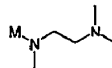

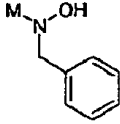
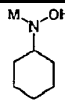
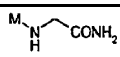
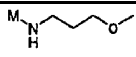
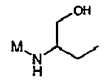
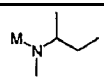
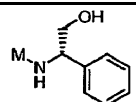
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D19
	D20
	D21
	D22
	D23
	D24
	D25
	D26
	D27
	D28
	D29
	D30
	D31
	D32
	D33
	D34

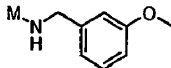
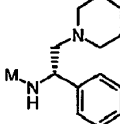
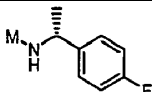
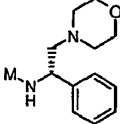
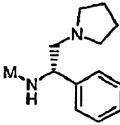
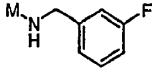
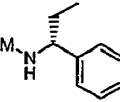
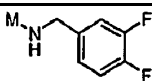
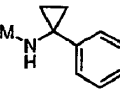
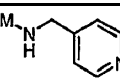
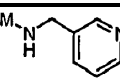
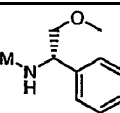
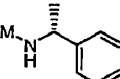
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D35
	D36
	D37
	D38
	D39
	D40
	D41
	D42
	D43
	D44
	D45
	D46
	D47

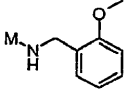
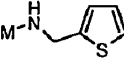
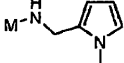
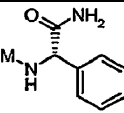
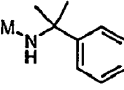
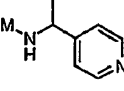
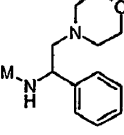
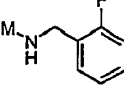
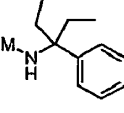
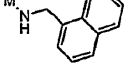
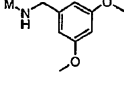
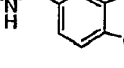
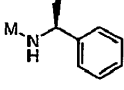
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D48
	D49
	D50
	D51
	D52
	D53
	D54
	D55
	D56
	D57
	D58
	D59
	D60

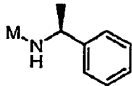
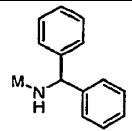
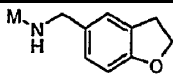
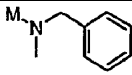
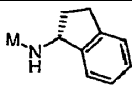
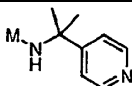
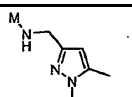
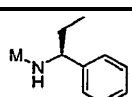
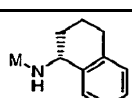
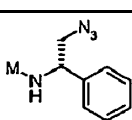
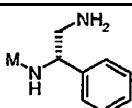
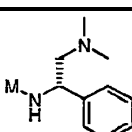
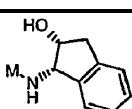
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D61
	D62
	D63
	D64
	D65
	D66
	D67
	D68
	D69
	D70
	D71
	D72
	D73

TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D74
	D75
	D76
	D77
	D78
	D79
	D80
	D81
	D82
	D83
	D84
	D85
	D86
	D87
	D88

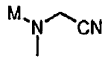
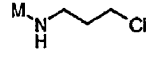
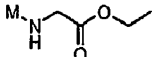
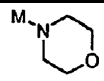
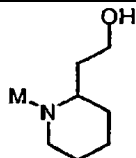

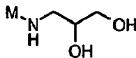
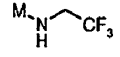
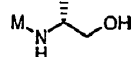
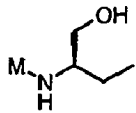
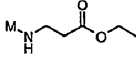
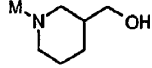
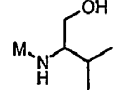
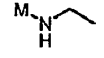
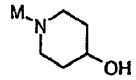
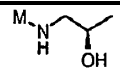
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D89
	D90
	D91
	D92
	D93
	D94
	D95
	D96
	D97
	D98
	D99
	D100
	D101
	D102
	D103
	D104



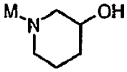
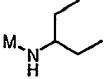
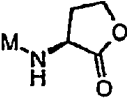
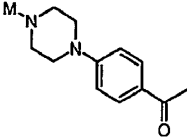
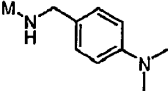
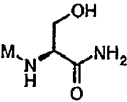
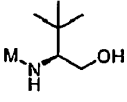
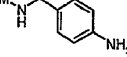
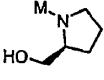
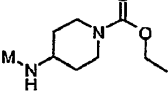
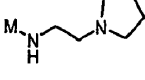
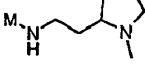
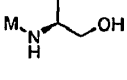
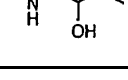
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D105
	D106
	D107
	D108
	D109
	D110
	D111
	D112
	D113
	D114
	D115
	D116
	D117
	D118

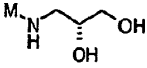

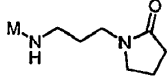
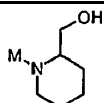


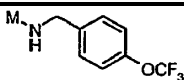
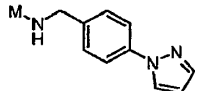
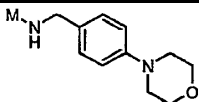
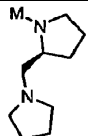
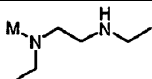

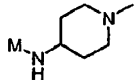
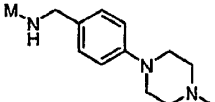
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D119
	D120
	D121
	D122
	D123
	D124
	D125
	D126
	D127
	D128
	D129
	D130
	D131
	D132

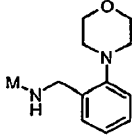
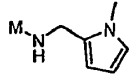

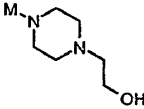
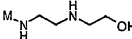
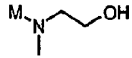
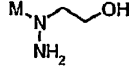
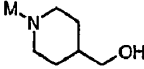
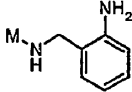

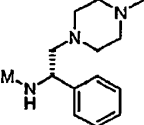
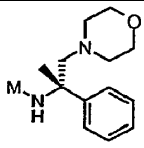
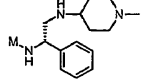
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D133
	D134
	D135
	D136
	D137
	D138
	D139
	D140
	D141
	D142
	D143
	D144
	D145

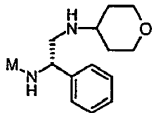
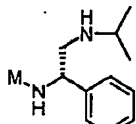
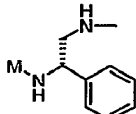
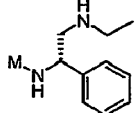
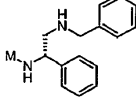
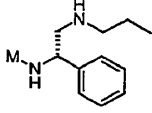
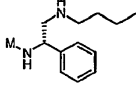
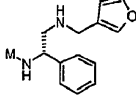
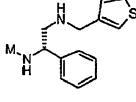
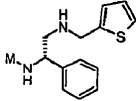
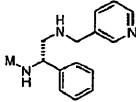
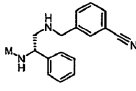
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D146
	D147
	D148
	D149
	D150
	D151
	D152
	D153
	D154
	D155
	D156
	D157

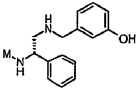
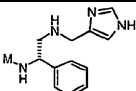
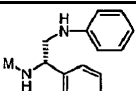
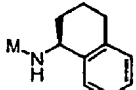
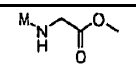
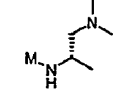
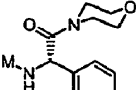
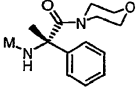
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
	D158
	D159
	D160
	D161
	D162
	D163
	D164
	D165

Tabla V

TABLA DEL NÚCLEO M	
Estructura	Código
	M00
	M01
	M02
	M03
	M04
	M05
	M06
	M07
	M08
	M09
	M10
	M11

Los compuestos de la presente invención, preparados según los siguientes ejemplos, también fueron caracterizados por  $^1\text{H}$ NMR y/o por datos analíticos de HPLC/MS; Los datos de HPLC/MS fueron recogidos siguiendo uno cualquiera de los métodos 1, 2 o 3.

## HPLC/MS Método 1

5 El equipo de HPLC consistió en un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector 996 Waters PDA y espectrómetro de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones por electropulverización (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron proporcionados por el software Empower y MassLynx 4.0.

La HPLC se llevó a cabo a 25°C a un caudal de 1 mL/min usando una columna RP18 Waters X Terra (4,6 x 50 mm, 3,5 µm). La fase móvil A fue tampón acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B fue H<sub>2</sub>O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90% de B en 8 minutos, después mantenido a 90% de B 2 minutos. El volumen de inyección fue 10 µL.

10 El espectrómetro de masas fue operado en modo de ión positivo y negativo, el voltaje del capilar se ajustó a 2,5 KV; la temperatura de la fuente fue 120°C; el cono fue 10 V; se ajustó un barrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 uma.

## HPLC/MS Método 2

15 El equipo de HPLC consistió en un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector 996 Waters PDA y espectrómetro de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones por electropulverización (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron proporcionados por el software Empower y MassLynx 4.0.

20 La HPLC se llevó a cabo a 25°C a un caudal de 1 mL/min usando una columna RP18 Waters X Terra (3.0 x 30 mm, 3,5 µm). La fase móvil A fue tampón acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B fue H<sub>2</sub>O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90% de B en 4 minutos, después mantenido a 90% de B 1 minuto. El volumen de inyección fue 10 µL.

El espectrómetro de masas fue operado en modo de ión positivo y negativo, el voltaje del capilar se ajustó a 2,5 KV; la temperatura de la fuente fue 120°C; el cono fue 10 V; se ajustó un barrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 uma.

## 25 HPLC/MS Método 3

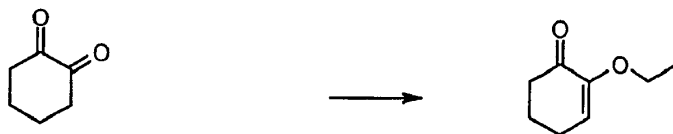
30 Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas de trampa de iones Finnigan LCQ usando la técnica de ionización por electropulverización (ESI) con detección de iones positivos y negativos. El espectrómetro de masas está conectado directamente a un sistema SSP4000 HPLC (Thermo Separation), equipado con un automuestreador LcPal (CTC Analytics) y un detector UV 6000LP PDA (Thermo Separation). El control del instrumento, la adquisición y el procesamiento de datos y se realizaron usando el software Xcalibur 1.2. Los análisis HPLC se llevaron a cabo a temperatura ambiente a un caudal de 1 mL/min usando una columna RP C 18 Waters ZorbaxSB C<sub>18</sub> (4,6 x 50 mm; 1,8 µm).

35 La fase móvil A fue tampón acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético): acetonitrilo 90:10, y la fase móvil B fue tampón acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético): acetonitrilo 10:90; el gradiente fue de 0 a 100% de B en 7 minutos, después mantenido a 100% de B durante 2 minutos antes de la reequilibración. El tiempo total de LC es 12 minutos. El volumen de inyección fue 10 µL. La detección UV se realizó entre 215 y 400 nm. Los iones fueron generados bajo las siguientes condiciones: voltaje del pulverizador ESI 4,0 kV, temperatura del capilar calentado 255°C, gas de vaina nitrógeno con una presión de 500 kPa (5,0 Bar). Se usó un modo de detección de barrido completo (de 50 a 1000 uma) con un análisis de MS/MS del ión más intenso (energía de colisión normalizada: 35%).

Detección UV: 215-400 nm.

## Ejemplo 1

2-etoxiciclohex-2-en-1-ona



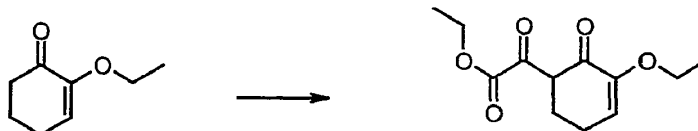
45 Se disolvieron 50 g (0,45 mol) de 1,2-diciclohexandiona en una mezcla de 1 L de tolueno y 0,5 L de etanol. Se añadieron 10 g de ácido p-toluenosulfónico y la disolución se calentó a reflujo durante 2 días. (TLC cloroformo/metanol 6/1). Después se evaporó el disolvente, se redisolvió el residuo con diclorometano y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 98/2 (66 % de rendimiento como un aceite).

50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,20 (t, 3 H) 2,33-2,39 (m, 6 H) 3,67 (q, 2 H) 5,97 (t, 1 H).

## Ejemplo 2

(3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo

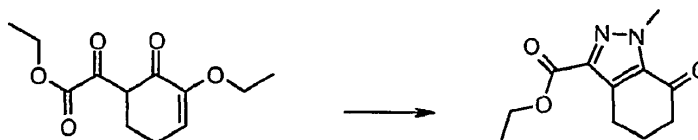


- 5 Se disolvieron 41,40 g (0,29 mol) de 2-etoxiciclohex-2-en-1-ona en 310 mL de éter dietílico y se añadieron gota a gota 325 mL de  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$  1M en tetrahidrofurano a  $-50^\circ\text{C}$ . Después de 30 minutos a la misma temperatura, se añadieron también 44,2 mL de oxalato de dietilo bajo agitación. La disolución fue mantenida a temperatura ambiente durante una noche (TLC cloroformo). Después se añadieron 300 mL de agua, se ajustó el pH a 4-5 añadiendo HCl 1 N y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida por cloroformo (76 % de rendimiento como un aceite).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 (t, 3 H) 1,51 (t, 3 H) 2,06-2,58 (m, 4 H) 3,57 (m, 1 H) 3,86 (q, 2 H) 4,38 (q, 2 H) 6,09 (m, 1 H).

## Ejemplo 3

- 15 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



- 20 Se disolvieron 30 g (0,125 mol) de (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo en 150 mL de ácido acético glacial y se añadieron 6,5 mL de metilhidrazina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después se evaporó el disolvente y el producto bruto se redisolvió con agua, se hizo básica la disolución con  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 30 % y se extrajo con cloroformo. Después la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo) y se cristalizó a partir de una mezcla de n-hexano/éter dietílico (TLC cloroformo; 63 % de rendimiento como un sólido blanco).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 (t, J 6,89 Hz, 3 H) 1,51 (t, J 6,94 Hz, 3 H) 2,06-2,58 (m, 4 H) 3,57 (m, 1 H) 3,86 (q, J 6,83 Hz, 2 H) 4,38 (q, J 6,94 Hz, 2 H); 6,09 (m, 1H).

- 25 Según el mismo método, pero empleando el derivado de hidrazina sustituido adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

1-terc-butil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (t, J 6,83 Hz, 3 H) 1,58 (s, 9 H) 2,30-2,93 (3m, 6 H) 4,18 (q, J 6,83 Hz, 2 H);

- 30 1-(2-hidroxiethyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,3 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,9-2,9 (3m, 6 H) 3,7 (m, 2 H) 4,3 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 4,53 (t, J 5,85, 2 H) 4,77 (t, J 5,73, OH);

1-(2-etoxi-2-oxoethyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 35  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,29 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 2,04 (m, 2 H); 2,52 (m, 2 H) 2,93 (t, J 6,10 Hz, 2 H) 4,04 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,37 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 5,26 (s, 1 H);

7-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,20 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,05 (m, 2 H) 2,57 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,2 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 5,3 (2d, 2 H);

7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 40  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,29 (t, J 7,08 Hz, 3 H) 2,05 (m, 2 H) 2,57 (t, J 7,44 Hz, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,30 (q, J 7,19 Hz, 2 H) 5,46 (2d, 2 H);



## ES 2 436 524 T3

7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,04 (m, 2 H) 2,51 (m, 2 H) 2,87 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 4,27 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 14,39 (s, 1 H);

1-[4-(aminosulfonil)fenil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,10 - 2,19 (m, 2 H) 2,57 - 2,63 (m, 2 H) 3,05 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 4,37 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,54 (s, 2 H) 7,77 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,96 (d, J=8,90 Hz, 2 H);

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,05 - 2,17 (m, 2 H) 2,56 (dd, J=7,26, 5,55 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,34 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,44 (d, J=9,02 Hz, 2 H);

- 10 1-(4-cianofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,60 (dd, J=7,32, 5,49 Hz, 2 H) 3,04 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 4,36 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 7,80 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 8,03 (d, J=8,78 Hz, 2 H);

7-oxo-1-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,58 (dd, J=7,32, 5,61 Hz, 2 H) 3,05 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 4,36 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,61 (ddd, J=7,41, 4,73, 1,04 Hz, 1 H) 7,64 (dt, J=7,93, 0,98 Hz, 1 H) 8,07 (td, J=7,74, 1,83 Hz, 1 H) 8,57 (ddd, J=4,79, 1,86, 0,79 Hz, 1 H);

7-oxo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 (t, 3 H, J 7,08) 2,08 (m, 2 H) 2,54 (m, 2 H) 4,30 (q, 2 H, J 7,08) 7,49 (m, 5 H);

- 20 1-bencil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 H-indazol-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,84 - 2,11 (m, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,48 - 2,53 (m, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 2,91 - 3,00 (m, 2 H) 2,94 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 4,32 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 4,93 - 5,11 (m, 1 H)

- 25 (El derivado de hidrazina que se emplea no estaba disponible en el mercado (CAS n° 53242-78-7) y por tanto fue sintetizado como se describe en la bibliografía: solicitud de patente internacional WO 02/085906).

7-oxo-1-piperidin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

(El derivado de hidrazina que se emplea no estaba disponible en el mercado y por tanto fue sintetizado como se describe en la bibliografía: documento DE 3634942 A1).

1-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J 7,07 Hz) 3,34 (s, 2 H) 4,31 (q, 2 H, J 7,07 Hz) 5,06 (m, 1 H) 7,35 (m, 5 H);

1-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

(El derivado de hidrazina que se emplea no estaba disponible en el mercado y por tanto fue sintetizado como se indica en el ejemplo 69).

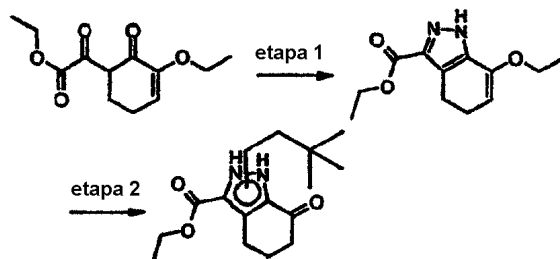
- 35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s ancho, 3 H) 2,59 (m, 1H) 2,71 (m, 1 H) 2,95 (m, 1 H) 3,29 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,30 (m, 2 H) 4,48 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H)

1-(2-dimetilaminoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-(2-dimetilaminopropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

## Ejemplo 4

1(2)-(3,3-dimetilbutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



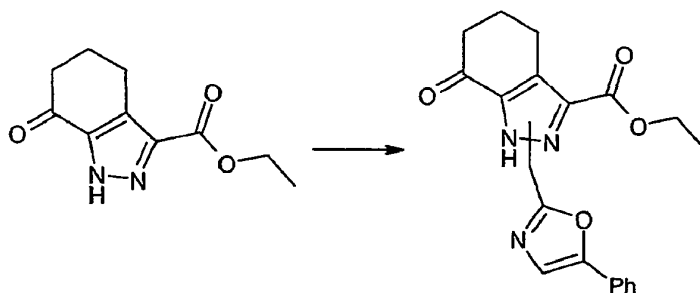
Etapa 1. 7-etoxi-4,5-dihidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 5 Se disolvieron 1,2 g (5 mmol) de (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo en 20 mL de etanol y se añadieron gota a gota 25 mL (5,2 mmol) de hidrato de hidrazina al 98%. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se calentó a 60°C durante 5 horas más. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se recogió con éter dietílico y el precipitado resultante se recogió por filtración dando 0,8 g del compuesto del título, que se empleó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
- 10 Etapa 2. 1(2)-(3,3-dimetilbutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- Se disolvieron 0,28 g (1,17 mmol) de 7-etoxi-4,5-dihidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 12 mL de dimetilformamida seca y se añadieron 0,25 g (1,40 mmol) de metanosulfonato de 3,3-dimetilbutilo. La disolución resultante se trató con 0,06 g (1,40 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 4 horas. Se añadió agua a la reacción y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente a vacío y el residuo se redisolvió con 10 mL de metanol. Después se añadieron unas gotas de HCl 1 N y después de 3 horas la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, dando un producto bruto que, después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 95/5) (75% de rendimiento).
- 15

## Ejemplo 5

20 7-oxo-1(2)-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



- Se disolvieron 900 mg (4,3 mmol) de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 26 mL de DMF y se añadieron 712 mg (5,16 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 995 mg (5,16 mmol) de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3-oxazol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se retiró el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. Por cromatografía, se recuperaron 405 mg (30 % de rendimiento) de los dos regioisómeros.
- 25

7-oxo-1-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

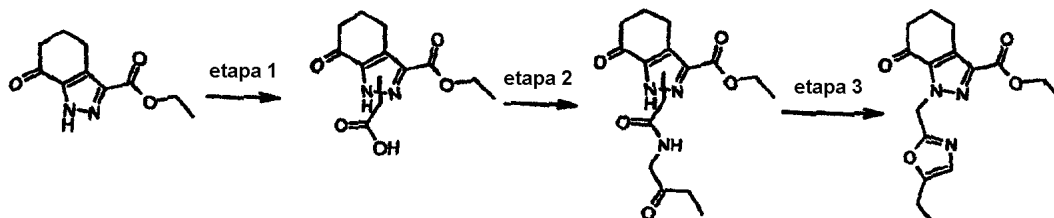
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 2,09 (m, 2 H) 2,59 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 6,04 (s, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,66 (m, 2 H)

30 7-oxo-2-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,09 (m, 2 H) 2,60 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 7,66 (m, 2 H).

## Ejemplo 6

1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Etapa 1. ácido [3-(etoxicarbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1(2)-il]acético

- 5 Se disolvió 1 g (4,8 mmol) de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 30 mL de DMF seca y se trató con 1,59 g (11,52 mmol) de  $K_2CO_3$  y 800 mg (5,76 mmol) de ácido bromoacético a temperatura ambiente. Después de calentar a 80 °C durante una noche, se enfrió la mezcla y el disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se disolvió en agua y se neutralizó con HCl al 37%. Tres extracciones con diclorometano proporcionaron 1,7 g de producto bruto, que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (eluyente diclorometano) dando 783 mg (61 %)
- 10 de producto como mezcla de regioisómeros.

Etapa 2. 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 15 Se disolvieron 743 mg (2,79 mmol) de ácido [3-(etoxicarbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1(2)-il]acético como mezcla de isómeros en 28 mL de DMF y se añadieron 2,18 g (4,18 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), 690 mg (5,58 mmol) de hidrocloreuro de 1-aminobutan-2-ona y 2,4 mL (13,95 mmol) de N-etil-N,N-diisopropilamina. Después de 2 horas se evaporó el disolvente a vacío, el producto bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con  $NaHCO_3$  saturado, salmuera y agua. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido (eluyente hexano/acetato de etilo 8/2) dio 511 mg de 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo y 20 mg de 7-oxo-2-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (57 % de rendimiento global).

20 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,94 (t, 3 H) 1,32 (t, 3 H) 2,09 (m, 2 H) 2,44 (q, 2 H) 2,52 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,98 (d, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 8,44 (t, 1 H); 7-oxo-2-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 25  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,94 (t, 3 H) 1,31 (t, 3 H) 2,08 (m, 2 H) 2,44 (q, 2 H) 2,53 (t, 2 H) 2,94 (t, 2 H) 3,99 (d, 2 H) 4,29 (q, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 8,48 (t, 1 H).

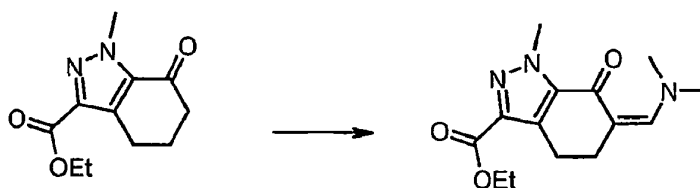
Etapa 3. 1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 30 Se trató una disolución de 506 mg (1,51 mmol) de 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en tolueno (45 mL) con 0,422 mL (4,53 mmol) de tricloruro de fósforo y se calentó a 90 °C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se vertió en hielo y se neutralizó con NaOH 5N. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y la capa orgánica proporcionó 425 mg de producto bruto, que se purificó en gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 7/3). Se aislaron así 285 mg del compuesto del título (60 % de rendimiento).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (t, 3 H) 1,32 (t, 3 H) 2,08 (m, 2 H) 2,63 (m, 4 H) 2,97 (t, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 5,84 (s, 2 H) 6,79 (s, 1 H).

## 35 Ejemplo 7

6-[(dimetilamino)metilen]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Se disolvieron 16 g (0,07 mol) de 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 100 mL de dimetilformamida y se añadieron 32 mL de acetal di-terc-butílico de dimetilformamida. La mezcla se agitó a 60°C durante 8 horas. Después se evaporó el disolvente a vacío y el producto cristalizó a partir de etanol (90 % de rendimiento).

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz), DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,72-2,95 (m, 4 H) 3,04-3,14 (m, 6 H) 4,10 (s, 3 H) 4,24 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 7,46 (m, 1 H).

Trabajando según el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

1-terc-butil-6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;

6-[(dimetilamino)metilen]-1-(2-hidroxi-etil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz), DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,80 (t, J 6,34 Hz, 2 H) 2,88 (t, J 6,21, 2 H) 3,70 (m, 2 H) 4,24 (q, J 7,07 Hz, 3 H) 4,58 (t, J 5,97 Hz, 2 H) 4,79 (s ancho, OH) 7,47 (s ancho, 1 H);

6-[(dimetilamino)metilen]-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,28 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 2,86 (m, 4 H) 3,10 (s, 6 H) 4,10 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 4,26 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 7,43 (s, 1 H);

- 15 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;

6-[(dimetilamino)metilen]-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,87 - 2,93 (m, 2 H) 2,95 - 3,00 (m, 2 H) 3,12 (s, 6 H) 3,83 (s, 3 H) 4,32 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,00 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H);

1-(4-cianofenil)-6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,88 - 2,94 (m, 2 H) 2,97 - 3,03 (m, 2 H) 3,14 (s, 6 H) 4,34 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,73 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 7,96 (d, J=8,78 Hz, 2 H);

6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-1-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,87 - 2,93 (m, 2 H) 3,00 (t, J=6,71 Hz, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 4,33 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,54 (ddd, J=7,47, 4,79, 1,04 Hz, 1 H) 7,56 (dt, J=8,02, 0,93 Hz, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 8,52 (ddd, J=4,82, 1,89, 0,85 Hz, 1 H);

6-(dimetilamino)metilen-1-(3,3-dimetilaminobutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;

6-(dimetilamino)metilen-2-(3,3-dimetilaminobutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;

6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,30 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,88 (2m, 4 H) 3,10 (s, 6 H) 4,33 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 5,45 (q, J 8,90 Hz, 2 H) 7,50 (s ancho, 1 H);

6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H}$  NMR (400 Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,82 (2m, 4 H) 3,12 (s, 3 H) 4,29 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 5,57 (q, J 9,02 Hz, 2 H) 7,53 (s ancho, 1 H);

6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 35 1-bencil-6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

6-[(dimetilamino)metilen]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-1-piperidin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

- 40  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,31 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,76 - 2,15 (m, 4 H) 2,79 - 3,01 (m, 4 H) 3,13 (s, 6 H) 3,24 - 3,64 (m, 6 H) 4,29 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 5,30 (dd, J=17,01, 7,26 Hz, 1 H) 7,14 - 7,40 (m, 6 H);

1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

6-[(dimetilamino)metilen]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

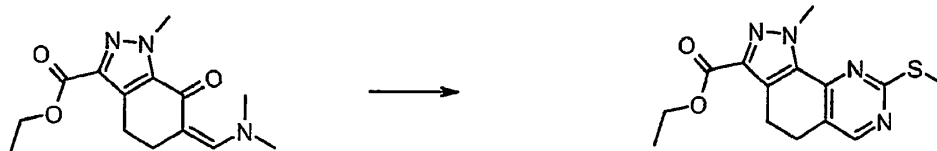
1-(2-dimetilaminoetil)-6-dimetilaminometilen-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-(2-dimetilaminopropil)-6-dimetilaminometilen-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

Ejemplo 8

1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B67-X04-M00(C01)-D01]

5



10

Se disolvieron 9 g (69 mmol) de 6-[(dimetilamino)metilen]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 350 mL de dimetilformamida anhidra y se añadieron 13,4 g de acetato de potasio anhidro (138 mmol) y 19,18 g (69 mmol) de sulfato de metilisotiurea. La mezcla fue mantenida a 90°C bajo agitación durante 8 horas. Después se evaporó el disolvente, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto bruto se trituró finalmente con éter dietílico y se recogió por filtración para dar 15,5 g (74 % de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,84-3,00 (m, 4 H) 4,26 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 8,53 (m, 1 H).

15

Siguiendo el mismo método, pero empleando el derivado de isotiurea sustituida adecuado, se pueden preparar los siguientes compuestos:

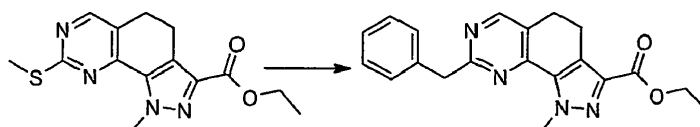
8-(benciltio)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B05-X04-M00(C01)-D01];

1-metil-8-(feniltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X04-M00(C01)-D01].

Ejemplo 9

8-bencil-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B05-X06-M00(C01)-D01]

20



25

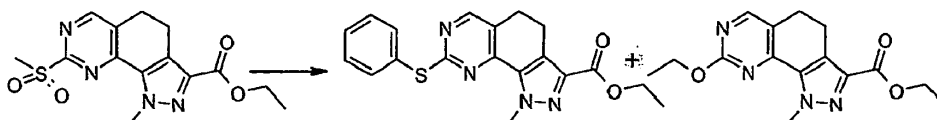
En una atmósfera de nitrógeno, se añadió una disolución 0,5 M de bromuro de bencilcinc en THF (3,11 mL, 1,556 mmol) a una mezcla de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (237 mg, 0,778 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9 mg, 0,0078 mmol, 1%). Después de 20 horas de calentamiento a 60 °C en nitrógeno, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se agitó con bicarbonato de sodio y acetato de etilo y después se filtró. Después se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó, y el producto bruto se purificó en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 97/3). Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,99 (m, 4 H) 4,23 (s, 2 H) 4,27 (m, 5 H) 7,23 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 8,66 (s, 1 H)

30

Ejemplo 10

1-metil-8-(feniltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X04-M00(C01)-D01]



35

A una suspensión agitada de 1-metil-8-(metilsulfonyl)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (46 mg, 0,137 mmol) y feniltiol (16 µl, 17 mg, 0,15 mmol) en etanol (1 mL), se añadió hidróxido de sodio 1N (150 µl, 0,15 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de agitar la mezcla durante 3 días, se añadió ácido clorhídrico 1N (150 µl, 0,15 mmol) y el disolvente se retiró a vacío. Por cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97/3), se aislaron 13 mg de 1-metil-8-(feniltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo y 10 mg de 8-etoxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo.

B04-X04-M00(C01)-D01

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,26 (t, 3 H) 2,86 (t, 2 H) 2,93 (t, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,25 (q, 2 H) 7,48 (m, 3 H) 7,64 (m, 2 H) 8,53 (s, 1 H);

B03-X03-M00(C01)-D01

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (t, 3 H) 1,38 (t, 3 H) 2,91 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 4,33 (m, 5 H) 4,41 (q, 2 H).

Ejemplo 11

1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B67-X04-M00(C01)-D03]

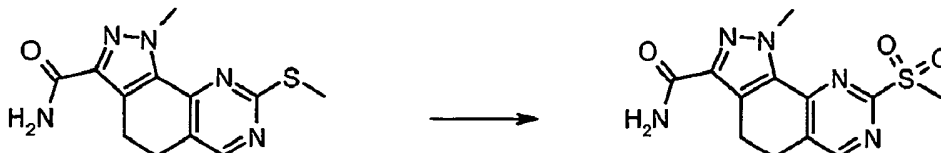


10 Se suspendieron 13,00 g (0,043 mol) de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en una mezcla de 200 mL de metanol, 200 mL de dimetilformamida y 200 mL de hidrato de amonio al 30 %. La mezcla se agitó a 65°C en una botella cerrada durante aproximadamente 8 horas. Después se evaporó el disolvente a sequedad, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida por una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo, dando 6,16 g (52 % de rendimiento) del compuesto del título.

15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,54 (s, 3 H) 2,75-3,05 (m, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 7,47 (s ancho, 2 H) 8,51 (m, 1 H).

Ejemplo 12

1-metil-8-(metilsulfonyl)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B67-X05-M00(C01)-D03]



20 Se disolvieron 6,00 g (0,022 mol) de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en 1000 mL de dimetilformamida y se añadieron 40,18 g de oxona. La mezcla se agitó 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron después agua y acetato de etilo y se separaron las capas. La capa orgánica se secó finalmente sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico, y se recogieron por filtración 5,40 g (80 % de rendimiento) del compuesto del título.

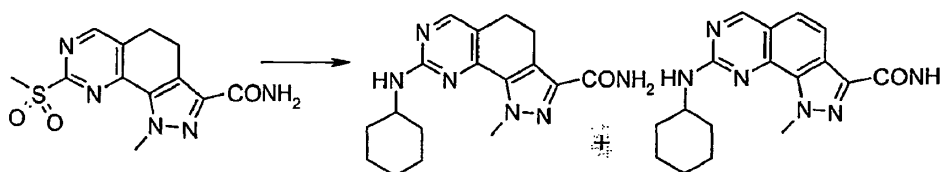
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,06 (m, 4 H) 3,43 (s, 3 H) 4,29 (s, 3 H) 7,45 (s ancho, 2 H) 8,91 (m, 1 H).

25 Trabajando según esta metodología se preparó el siguiente compuesto:

1-metil-8-(metilsulfonyl)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B67-X05-M00(C01)-D01]

Ejemplo 13

8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B27-X00-M00(C01)-D03] y 8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B27-X00-M01(C01)-D03]



30 Se disolvieron 1,5 g de 1-metil-8-(metilsulfonyl)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en 100 mL de dimetilsulfóxido seco y se añadieron 1,15 mL de ciclohexilamina. Después de 16 horas a 80°C en atmósfera de nitrógeno se evaporó el disolvente a presión reducida. Después el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a sequedad. Por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente diclorometano/acetona 9/1) se obtuvieron 300 mg de 8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-

35

## ES 2 436 524 T3

pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida y 200 mg de 8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (30% de rendimiento global).

B27-X00-M00(C01)-D03

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,63 (m, 10 H) 2,73 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,69 (m, 1 H) 4,31 (m, 3 H) 6,94 (d, J 6,58 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H);

B27-X00-M01(C01)-D03

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,63 (m, 10 H) 3,88 (m, 1 H) 4,66 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,47 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,87 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H)

10 Trabajando según esta metodología, y teniendo en cuenta que cuando la amina está disponible como sal, se emplearon cantidades estequiométricas de carbonato de potasio, se prepararon los siguientes compuestos como se codifican en la Tabla VI:

Tabla VI

B76-X06-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,60 (m, 6 H) 2,75 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,76 (m, 4 H) 4,29 (s, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H)
B23-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 Hz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,21 (s, 6 H) 2,46 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,41 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 6,90 (t, J 5,73 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B24-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,69 (m, 4 H); 2,49 (m, 4 H); 2,95 y 2,61 (2m, 4 H); 3,40 (m, 2 H) ; 4,32 (s, 3 H); 6,95 (s ancho, NH); 7,2-7,4 (2s, 2 H); 8,21 (s, 1 H),
B25-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,51 (m, 6 H) 2,52 (m, 6 H) 2,70 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 7,2-7,4 (2s, 2 H) 8,21 (s, 1 H).
B26-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,37-2,54 (m, 6 H) 2,74 (m, 2 H,) 2,95 (m, 2 H) 3,45 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 6,93 (s ancho, NH) 8,22 (s, 1 H).
B28-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,18 (m, 11 H) 2,72 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H,) 3,16 (m, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 7,14-7,49 (3s ancho, 3 H) 8,19 (s, 1 H).
B29-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,00 (m, 3 H) 2,60-3,20 (m, 10 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,88 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 6,88 (s ancho, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H).
B30-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,98 (m, 2 H) 3,07 (m, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,60 (m, 2 H) 7,44 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H).
B31-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,62 (d, J 6,10 Hz, 2 H) 7,23 (m, 2 H) 7,34 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,50 (m, 1 H).
B32-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,86 (m, 4 H) 4,17 (s, 3 H) 4,56 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,34 (dd, J 7,87, 4,69 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,74 (m, 1 H) 7,74 (dt, J 7,68, 1,83 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,44 (dd, J 4,76, 1,46 Hz, 1 H) 8,57 (d, J 1,83 Hz, 1 H)
B33-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 4,55 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,78 (s ancho, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,49 (m, 2 H).
B34-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,62 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,54-7,76 (2m, 4 H) 7,82 (s ancho, 1 H) 8,24 (s, 1 H).
B35-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 4,44 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 5,97 (s, 2 H) 6,83 (m, 2 H) 6,91 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H); 7,42 (s, 1 H) 7,63 (s ancho, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

ES 2 436 524 T3

B37-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,73 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 2,22 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,34 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 7,09 (s ancho, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H).
B38-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,81 (t, J 7,38 Hz, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 3,54 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 6,86 (s, 1 H) 7,16 (t, J 5,55 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 12,00 (s, 1 H)
B39-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,00 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,33 (m, 4 H) 4,25 (s, 3 H) 6,99 (s, 1 H) 7,27 (m, 3 H) 7,24 (s, 3 H) 7,43 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H).
B40-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,44 (m, J 4,39 Hz, 4 H) 2,83 (m, 4 H) 3,10 (m, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 4,47 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 6,78 (m, 2 H) 6,94 (m, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B41-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,83 (m, 4 H) 3,11 (s, 4 H) 4,22 (s, 3 H) 4,43 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 6,88 (d, J 8,78 Hz, 2 H) 7,20 (d, J 8,66 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,41 (t, 1 H) 7,57 (t, J 6,10 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B42-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,75 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,27 (s, 3 H) 4,71 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 6,96 (m, 1 H) 7,32 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H).
B44-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,85 (m, 4 H) 4,27 (s, 3 H) 4,52 (d, J 5,97 Hz, 2 H) 6,24 (d, J 2,68 Hz, 1 H) 6,38 (dd, J 3,11, 1,89 Hz, 1 H) 7,23 (m, J 0,49 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,56 (m, J 0,98 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H)
B45-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,5-1,9 (3m, 4 H) 2,73 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,33 (m, 2 H) 3,6-3,8 (2m, 2 H) 4,05 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,10 (s ancho, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H).
B46-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,73 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,19 (s, 3 H) 4,51 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 6,74 - 6,82 (m, 1 H) 6,87 - 6,96 (m, 2 H) 7,16 - 7,30 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,68 (t, J=6,65 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B47-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,68 (ninguno, 2 H) 2,81 (m, 4 H) 3,10 (ninguno, 1 H) 4,34 (s, 3 H) 7,00 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
B48-X00-M01(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,14 (s, 3 H) 2,22 (m, J 2,07 Hz, 6 H) 4,70 (s, 3 H) 7,19 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,48 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,91 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H)
B49-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,99 (s, 3 H) 1,04 (d, J 7,07 Hz, 3 H) 1,19 (s, 3 H) 1,4-2,4 (5m, 8 H) 2,70-3,00 (2t, 4 H) 3,34 (s ancho, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 7,23-7,42 (3s ancho, 3 H) 8,20 (s, 1 H)
B50-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,54 (m, 2 H) 1,91 (d, J 11,71 Hz, 2 H) 2,06 (m, 2 H) 2,73 (m, J 7,93, 7,44 Hz, 2 H) 2,83 (d, J 11,34 Hz, 2 H) 2,94 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,01 (d, J 4,51 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,30 (m, 5 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B51-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,73 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 4,60 (d, J=6,10 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,27 (s, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,51 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 7,77 (d, J=8,41 Hz, 2 H) 7,78 - 7,83 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B52-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 3,18 (s, 3 H) 4,63 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,59 (m, 2 H) 7,86 (m, 3 H) 8,24 (s, 1 H).
B53-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,11 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 4,43 (s, 3 H) 7,37 (m, 4 H) 7,57 (s, 1 H) 7,74 (m, 2 H) 8,20 (m, 2 H) 8,92 (s, 1 H).



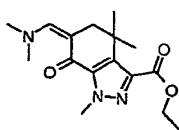
ES 2 436 524 T3

B54-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,73 y 2,93 (2t, 4 H, J 8,04 Hz) 4,18 (s, 3 H) 4,49 (d, 2 H, 6,34 Hz) 7,13 (m, 1 H) 7,36 (m, 1 H) 7,42 y 7,23 (2s, 2 H) 7,58 (m, 1 H) 7,73 (s ancho, 2 H) 8,23 (s, 1 H).
B55-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,24 (m, 2 H) 0,44 (m, 2 H) 1,13 (m, 1 H) 2,74 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 3,20 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 7,17 (t, J 5,79 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B56-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,75 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,51 - 3,75 (m, 2 H) 4,04 (dd, J=11,52, 6,77 Hz, 1 H) 4,27 (s, 3 H) 4,34 (dd, J=11,58, 2,19 Hz, 1 H) 4,38 - 4,48 (m, 1 H) 6,74 - 6,94 (m, 4 H) 7,24 (s, 1 H) 7,36 (t, J=5,97 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B57-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,14 (s ancho, 3 H) 4,62 (d, , J 6,22 Hz 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 7,60 (m, 1 H) 7,83 (s ancho, 1 H) 9,26 (s, 1 H).
B58-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,05 (m, 2 H) 3,69 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,24 (3m, 3 H) 7,32 (m, 1 H), 7,43 /m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,51 (m, 1 H).
B59-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,73 y 2,93 (2t, 4 H, J 7,56) 4,18 (s, 3 H) 6,27 (2s, 2 H) 7,22 (m, <sup>1</sup> H) 7,31 (2s, 2 H) 7,37-7,43 (2m, 2 H) 7,55 (s, 1H) 7,74 (s ancho, 1 H) 8,24 (s, 1 H).
B30-X00-M01(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4,72 (s, 3 H) 6,67 (m, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,33 (m, 1 H) 8,35 (m, 1 H) 9,73).
B45-X00-M01(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,50-2,00 (2m, 4 H) 3,34 (m, 2 H) 3,67-3,69 (2m, 2 H) 4,18 (m, 1 H) 4,67 (s, 3 H) 7,42 (m, 1 H) 7,74 (m, 2 H) 7,88 (m, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 9,15 (s, 1 H).
B28-X00-M01(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,90-2,00 (6m, 11 H) 3,34 (m, 2 H) 4,67 (s, 3 H) 7,41 (s ancho, 1 H) 7,48 (m, 2 H) 7,86 (m, 1 H) 9,12 (s, 1 H).
B29-X00-M01(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4,04 (m, 1 H) 4,66 (s, 3 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 9,15 (s, 1 H).
B50-X00-M01(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4,65 (s, 3 H) 7,00-8,00 (m, 9 H) 9,14 (s, 1 H).
B55-X00-M1(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,31 (m, 2 H) 0,49 (m, 2 H) 1,25 (m, 1 H) 3,33 (m, 2 H) 4,68 (s, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H).
B01-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,84 (m, 4 H) 3,40 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 4,66 (s, 1 H) 6,96 (t, J 5,67 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B02-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,72 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,50 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 4,45 (m, 1 H) 7,05 (s ancho, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H).
B05-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 4,17 (s ancho, 3 H) 4,55 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 7,15-7,40 (m, 7 H) 7,70 (s ancho, 1 H) 8,23 (s, 1 H).
B69-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,74 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 4,32 (s, 3 H) 4,46 (d, J=5,73 Hz, 2 H) 5,66 (dd, J=3,41, 0,73 Hz, 1 H) 5,84 (d, J=3,29 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,28 (t, J=4,94 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B70-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,75 y 2,95 (2t, 4 H, J 7,32 Hz) 4,24 (s, 3 H) 4,57 (d, 2 H, J 6,22 Hz) 6,13 (s, 1 H) 7,23 y 7,43 (2s, 2 H) 7,64 (s ancho, 1 H) 8,25 (s, 1 H)

B71-X00-M00(C01)-D03	
B72-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,74 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 4,58 (d, J=6,22 Hz, 2 H) 6,53 (dd, J=2,50, 1,77 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,46 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J=1,71, 0,49 Hz, 1 H) 7,74 - 7,77 (m, 1 H) 7,77 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,43 (dd, J=2,50, 0,55 Hz, 1 H)
B74-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,16 (s, 6 H) 4,43 (s, 3 H) 7,23 (s ancho, 1 H) 7,43 (s ancho, 1 H) 8,28 (s, 1 H).

## Ejemplo 14

6-[(dimetilamino)metilen]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



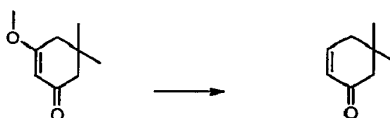
## 5 Etapa 1. 3-metoxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona



Una disolución de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (80,0 g, 0,57 mol) en metanol anhidro (600 mL) se trató con una disolución 1 M de cloruro de titanio ( $\text{TiCl}_4$ ) en diclorometano (17,2 mL). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, se vertió lentamente la mezcla en una disolución fría de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y se extrajo con éter dietílico (450 mL x 6). Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad proporcionando el compuesto del título (81,5 g, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d)  $\delta$  ppm 1,05 (s, 6 H) 2,19 (s, 2 H) 2,26 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 5,35 (s, 1 H).

## Etapa 2. 5,5-dimetil-ciclohex-2-enona



Una disolución de 3-metoxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (80 g, 0,52 mol) en tetrahidrofurano anhidro (270 mL) se trató gota a gota con una disolución 1 M de  $\text{LiAlH}_4$  en tetrahidrofurano (182 mL), en una atmósfera de argón y manteniendo la temperatura de la reacción entre  $0^\circ\text{C}$  y  $5^\circ\text{C}$ . Se dejó que la temperatura subiera hasta  $25^\circ\text{C}$  y se agitó la mezcla durante 4 horas. La suspensión resultante se enfrió con un baño de hielo, se inactivó con acetato de etilo (30 mL) y se vertió con precaución en una disolución de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2 M enfriada. Después la disolución acuosa se extrajo con éter dietílico (300 mL x 3), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a presión reducida para retirar la mayor parte del disolvente. El material bruto contenía en el compuesto del título como un aceite de bajo punto de ebullición que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d)  $\delta$  ppm 1,04 (s, 6 H) 2,23 (dd, J 4,10, 2,05 Hz, 2 H) 2,27 (s, 2 H) 6,02 (dt, J 9,96, 2,05 Hz, 1 H) 6,85 (dt, J 9,96, 4,10 Hz, 1 H).

## 25 Etapa 3. 4,4-dimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona



Se disolvió la 5,5-dimetil-ciclohex-2-enona de la etapa previa (0,52 mol teóricamente) en metanol (500 mL), se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se trató con peróxido de hidrógeno al 30% (265 mL, 2,6 mol). La disolución resultante se trató gota a gota con una disolución de  $\text{NaOH}$  al 2% (142 mL, 0,067 mol) manteniendo la temperatura de reacción alrededor de  $0^\circ\text{C}$ . Se dejó reposar la mezcla a  $4^\circ\text{C}$  durante veinte horas y después se diluyó con agua (900 mL) y se extrajo con éter etílico (450 mL x 4).

Los extractos se recogieron, se lavaron con una disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  al 5%, con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por destilación a vacío para obtener el compuesto del título (56,8 g, 78,3% de rendimiento) como un aceite incoloro.

5  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 0,91 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,82 (m, 2 H) 2,03 (d, J 15,53 Hz, 1 H) 2,64 (d, J 13,77 Hz, 1 H) 3,20 (dt, J 3,74, 0,92 Hz, 1 H) 3,49 (t, J 4,10 Hz, 1 H).

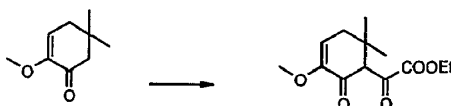
Etapa 4. 2-metoxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona



10 Se añadió una disolución de 4,4-dimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (44,0 g, 0,31 mol) en metanol (150 mL) a una disolución de hidróxido de potasio al 85% (20,7 g, 0,31 mol) en metanol (450 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue mantenida a esta temperatura durante 20 horas y después fue calentada a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, la disolución se diluyó con agua (1,2 L) y se extrajo con éter etílico (350 mL x 5). Los extractos orgánicos se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a vacío para retirar la mayor parte del disolvente. El material bruto se purificó por destilación para obtener el compuesto del título puro (32,8 g, 68% de rendimiento) como un aceite.

15  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 1,04 (s, 6 H) 2,30 (d, J 4,69 Hz, 2 H) 2,35 (s, 2 H) 3,59 (t, 3 H) 5,67 (t, J 4,54 Hz, 1 H).

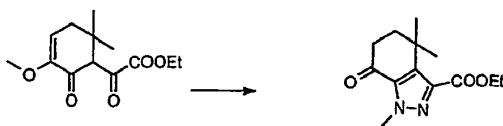
Etapa 5. (3-metoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo



20 Se suspendió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (2,41 g, 60,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 mL) en una atmósfera de argón, y se trató con una disolución de 2-metoxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (6,20 g, 40,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL). Después de 15 minutos, se añadió una disolución de oxalato de dietilo (8,17 mL, 60,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) y la mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se diluyó con agua (800 mL), se aciduló con  $\text{HCl}$  1 N (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del título bruto (10,60 g) como un aceite naranja, que se usó sin purificación adicional.

25  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 1,41 (t, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 4,23 (s, 3 H) 4,40 (q, J 7,13 Hz, 2 H) 7,58 (s, 1 H).

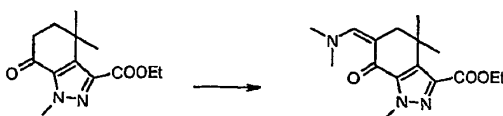
Etapa 6. 1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



30 Una disolución de (3-metoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo de la etapa previa (40,2 mmol teóricamente) en ácido acético (65 mL) se trató gota a gota con una disolución de metilhidrazina (2,14 mL, 40,2 mmol) en ácido acético (20 mL) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluyó la mezcla con agua (800 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad. El material bruto se cromatografió en gel de sílice eluida con diclorometano/acetato de etilo 100:5 para obtener el compuesto del título puro (4,8 g, 47,7% de rendimiento).

35  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 1,42 (t, J 7,18 Hz, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,98 (t, J 6,45 Hz, 2 H) 2,61 (t, J 6,45 Hz, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 4,43 (q, J 7,03 Hz, 2 H)

Etapa 7. 6-[(dimetilamino)metilen]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



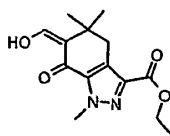
40

Se trató una disolución de 1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (4,8 g, 19,18 mmol) en dimetilformamida anhidra (30 mL) con acetal di-terc-butílico de dimetilformamida (9,19 mL, 38,35 mmol) a 65°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el material bruto fue cristalizado a partir de hexano para dar el compuesto del título (5,1 g, 87% de rendimiento).

5  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 1,21 (m, 9 H) 2,76 (s, 2 H) 3,15 (s, 6 H) 4,22 (s, 3 H) 4,41 (q, 2 H).

Ejemplo 15

6-(hidroximetilen)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Etapa 1. 5,5-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona



10 Se trató gota a gota una disolución de 4,4-dimetil-ciclohex-2-enona (32,0 g, 0,26 mol) y peróxido de hidrógeno al 30% (132 mL, 1,29 mol) en metanol (250 mL) con una disolución de hidróxido de sodio al 2% (70 mL, 0,035 mol) manteniendo la temperatura de reacción alrededor de 0°C. Se dejó reposar la mezcla a 4°C durante 20 horas y después se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con éter dietílico (250 mL x 4).

15 Los extractos se recogieron, se lavaron con una disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  al 5%, con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por destilación a vacío para obtener el compuesto del título (27,6 g, 76,4% de rendimiento) como un aceite.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 1,05 (s, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,20-2,50 (m, 5 H) 3,20 (m, 1 H).

Etapa 2. 2-metoxi-4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona

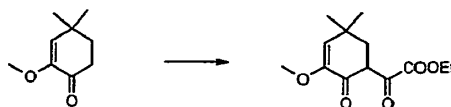


20 Se añadió una disolución de 5,5-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (19,4 g, 138,4 mmol) en metanol (95 mL) a una disolución de hidróxido de potasio al 85% (9,1 g, 138,4 mmol) en metanol (285 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue mantenida a esta temperatura durante 20 horas y después fue calentada a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, la disolución se diluyó con agua (750 mL) y se extrajo con éter dietílico (350 mL x 4). Los extractos orgánicos se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad.

25 El material bruto se recogió con hexano (380 mL), se mantuvo bajo agitación vigorosa durante 30 minutos y se filtró para retirar el material sólido. El filtrado se evaporó a vacío para obtener el compuesto del título puro (9,8 g, 45,9% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz)  $\delta$  ppm 1,23 (s, 6 H) 1,87 (t, 2 H) 2,61 (t, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 5,57 (s, 1 H)

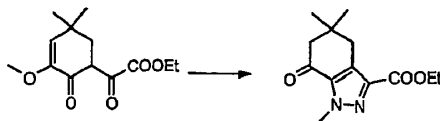
30 Etapa 3. (3-metoxi-5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo



35 Se trató una disolución de 2-metoxi-4,4-dimetil-ciclohex-2-enona (12,5 g, 81,1 mmol) y oxalato de dietilo (12,1 mL, 89,2 mmol) en éter etílico con una disolución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano en atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en una disolución de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  al 10% (500 mL) y se extrajo con éter dietílico (300 mL x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad. El material bruto se recogió con hexano, se agitó y se filtró para dar el compuesto del título (16,8 g, 81,5% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 1,15 (s, 6 H) 1,38 (t, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 4,35 (q, 2 H) 5,62 (s, 1 H).

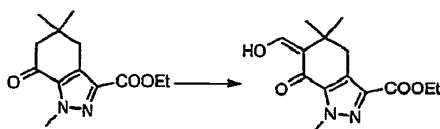
Etapla 4. 1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



5 Se trató gota a gota una disolución de (3-metoxi-5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo (15,50 g, 0,061 mol) en ácido acético (100 mL) con una disolución de metilhidrazina (3,49 mL, 0,066 mol) disuelta en ácido acético (50 mL). Después de 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 L) bajo agitación vigorosa. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (10,30 g, 67,6% de rendimiento) como un sólido amarillo.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 1,20 (s, 6 H) 1,42 (t, 3 H) 2,43 (s, 2 H) 2,93 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 4,41 (q, 2 H).

Etapla 5. 6-(hidroximetil)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



10 Se trató una disolución de 1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 4 mmol) en formiato de etilo anhidro (10 mL) con etóxido de sodio (0,54 g, 8 mmol) y se llevó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió agua fría (40 mL). La capa acuosa se lavó con éter dietílico (40 mL) para retirar el material de partida sin reaccionar, se aciduló con una disolución de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  al 20% y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del título (0,88 g, 78,8% de rendimiento) como un sólido marrón.

15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,21 (s, 6 H) 1,32 (t, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 4,30 (q, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 14,00 (br, 1 H)

Ejemplo 16

20 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M00(C01)-D01]



25 Se disolvieron 16,00 g (0,06 mol) de 6-[(dimetilamino)metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 600 mL de etanol y se añadieron consecutivamente 3,90 g de etilato de sodio y 5,44 g de hidrocloreto de guanidina. La disolución se agitó a reflujo durante 12 horas. Después se evaporó el disolvente, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. Después la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico y el producto se recogió por filtración (85 % de rendimiento como un sólido blanco).

30  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,68-2,93 (m, 4 H) 4,25 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,54 (s ancho, 2 H) 8,15 (m, 1 H).

## ES 2 436 524 T3

Según esta misma metodología, pero empleando un derivado de guanidina sustituida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos, indicados en la tabla VII:

Tabla VII

B04-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,27 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 6,93 (m, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 7,77 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,27 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 6,97 (m, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 7,54 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,74 (s, 1 H).
B07-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,85 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,28 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,28 (m, 1 H) 7,51 (m, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 8,18 (s ancho, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H).
B08-X00-M00(C01)-D01	
B09-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,45 (m, 2 H) 2,81 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,69 (m, 4 H) 4,26 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,65 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,19 (m, 1 H) 7,21 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,31 (s ancho, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,84 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 4,32 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,34 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,34 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C02)-D01	
B04-X00-M00(C04)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,79 (m, 2 H) 4,28 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,78 (t, J 5,25 Hz, OH) 4,88 (t, J 5,73 Hz, 2 H) 6,95 (m, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 7,65 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 9,44 (s ancho, 1 H).
B04-X00-M00(C06)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,12 (t, 3 H, J=7,07 Hz) 1,33 (t, 3 H, J=7,07 Hz) 2,90 (m, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 4,07 (q, 2 H, J=7,07 Hz) 4,31 (q, 2 H, J=7,07 Hz) 5,73 (s, 2 H) 7,01 (m, 1 H) 7,31 (m, 2 H) 7,57 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 9,49 (s ancho, 1 H).
B04-X00-M00(C08)-D01	
B04-X00-M00(C09)-D01	
B04-X00-M00(C <sub>10</sub> )-D01	
B04-X00-M00(C05)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 4,36 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 5,53 (q, J 8,90 Hz, 2 H) 6,90 (m, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,79 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,74 (s ancho, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,29 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 5,85 (q, J 8,90 Hz, 2 H) 6,80-7,60 (3m, 5 H) 8,43 (s, 1 H) 9,58 (s ancho, 1 H).
B04-X00-M00(C <sub>1</sub> )-D01	
B36-X00-M00(C01)-D01	
B12-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,93 (m, 8 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 7,54 (d, J 8,90 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J 8.84. 2.50 Hz. 1 H) 8,07 (d, J 2.56 Hz. 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H)

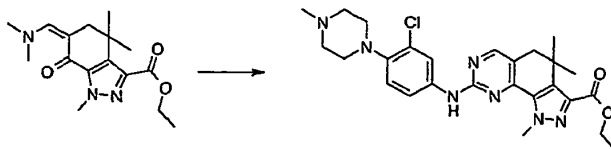
ES 2 436 524 T3

	H)
B13-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,53 (m, 4 H) 2,94 (m, 8 H) 4,31 (q, J 7,15 Hz, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 7,14 (d, J 8,90 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J 8,72, 2,50 Hz, 1 H) 7,96 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C00)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,78 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,31 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 6,64 (m, 2 H) 8,19 (s ancho, 1 H)
B00-X00-M00(C03)-D01	
B00-X00-M04(C03)-D01	
B00-X00-M00(C04)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,79 - 3,88 (m, 2 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,80 (t, J=5,79 Hz, 1 H) 4,84 (t, J=5,97 Hz, 2 H) 6,55 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C05)-D01	
B00-X00-M00(C08)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,83 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,02 (t, J=7,38 Hz, 2 H) 4,36 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,14 (s, 2 H) 7,44 (s, 2 H) 7,83 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,92 - 7,99 (m, 2 H) 8,25 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C09)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,80 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,38 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,34 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 6,10 (s, 2 H) 7,03 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,50 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C10)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,83 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,36 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 6,24 (s, 2 H) 7,83 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,97 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,23 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C10)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,83 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 4,35 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,02 (s, 2 H) 7,57 (ddd, J=7,53, 4,85, 1,04 Hz, 1 H) 7,68 (dt, J=7,99, 0,95 Hz, 1 H) 8,05 (td, J=7,74, 1,95 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,53 (ddd, J=4,88, 1,83, 0,85 Hz, 1 H)
B00-X00-M00(C16)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (t, 3 H, J = 7,07 Hz) 2,82 y 3,01 (2t, 4 H, J = 7,68 Hz) 4,34 (q, 2 H, J = 7,68 Hz) 6,06 (s, 2 H) 7,46-7,60 (2m, 5 H) 8,22 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C17)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J = 7,20 Hz) 2,76 y 2,96 (2t, 4 H, J = 7,31 Hz) 4,29 (q, 2 H, J = 7,20 Hz) 6,09 (s, 2 H) 6,64 (s, 2 H) 7,34 (m, 5 H) 8,19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C20)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J 7,19 Hz) 2,09 (m, 4 H) 3,85 (m, 4 H) 4,31 (q, 2 H, J 7,19 Hz) 5,88 (m, 1 H) 6,67 (s ancho, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H).
B00-X00-M00(C19)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,93 - 2,16 (m, 4 H) 2,24 - 2,43 (m, 5 H) 2,74 (t, J = 7,62 Hz, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 4 H) 4,31 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 5,48 - 5,69 (m, 1 H) 6,56 (s, 2 H) 8,20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D01	
B00-X00-M00(C22)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,74 - 2,06 (m, 4 H) 2,08 (s, 3 H) 2,73 - 2,78 (m, 2 H) 2,74 - 2,86 (m, 1 H) 2,94 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,28 - 3,36 (m, 1 H) 3,91 - 4,04 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 4,48 - 4,59 (m, 1 H) 5,78 - 5,97 (m, 1 H) 6,61 (s, 2 H) 8,20 (s, 1 H)

B00-X00-M00(C23)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,32 (s, 6 H) 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,61 (m, 2 H) 6,55 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C24)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,71 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,61 (m, 2 H) 6,55 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (m, 3 H) 2,53-2,51 (m, 6 H) 2,97 y 2,51 (2t, 4 H J 7,44 Hz) 3,13 (m, 4 H) 4,30 (m, 2 H) 6,96 (m, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C21)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,89 - 1,96 (m, 2 H) 2,00 - 2,15 (m, 4 H) 2,79 - 2,89 (m, 4 H) 2,98 (t, J=7,87 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 4,32 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 5,48-5,66 (m, 1 H) 6,99 - 7,09 (m, 1 H) 7,21 - 7,43 (m, 7 H) 7,59 (dd, J=8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,43 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)
B10-X00-M04(C15)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,26 (m, 7 H) 2,98 (m, 6 H) 3,33 (m, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 6,32 (s, 2 H) 6,70 (d, 2 H) 7,33 (d, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,47 (m, 2 H) 7,67 (m, 3 H) 8,42 (m, 1 H) 9,29 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C15)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, 3 H) 2,30 (m, 4 H) 2,52 (m, 5 H) 2,86 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 4,33 (q, 2 H) 6,03 (s, 1 H) 6,88 (d, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 7,65 (m, 5 H) 8,36 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H)

## Ejemplo 17

Etapa 8. 8-[[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B13-X00-M03(C01)-D01]



5

Una disolución de 6-[(dimetilamino)metilen]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,50 g, 1,6 mmol) y N-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-guanidina (0,48 g, 1,8 mmol) en dimetilformamida anhidra se calentó a 100°C y se mantuvo a esta temperatura durante 37 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0,72 g, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo.

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,75 (s, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 3,33 (m, 8 H) 4,32 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,20 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J 8,84, 2,50 Hz, 1 H) 8,01 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H).

15

Trabajando según esta metodología, y teniendo en cuenta que cuando el derivado de guanidina está disponible como sal, se emplearon cantidades estequiométricas de carbonato de potasio, se prepararon los siguientes compuestos:

1,4,4-trimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B12-X00-M03(C01)-D01]

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,34 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,46 (s, 4 H) 2,75 (s, 2 H) 2,84 (t, J 4,63 Hz, 4 H) 4,32 (q, J 7 11 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,54 (d, J 8 78 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J 8,84, 2,50 Hz, 1 H) 8,06 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H);

8-anilino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M03(C01)-D01]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,74 (s, 2 H) 4,32 (q, J 7,15 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,36, 1,07, 1,04 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J 8,47, 7,38 Hz, 2 H) 7,71 (dd, J 8,60, 0,91 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H);

25

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M03(C01)-D01]



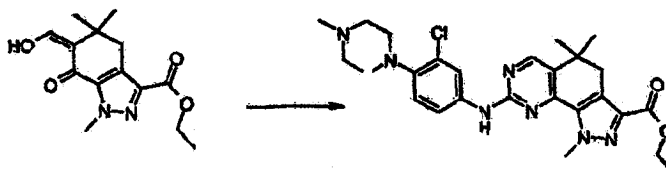
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,32 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H);

8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M03(C01)-D01]

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,64 (s, 2 H) 4,31 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,61 (s, 2 H) 8,18 (s, 1 H).

Ejemplo 18

8-[[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B13-X00-M02(C01)-D01]



10 Una disolución de 6-(hidroximetil)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,44 mmol) y N-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-guanidina (424 mg, 1,58 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 mL) se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en salmuera (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Los extractos se recogieron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice eluida con diclorometano/metanol 9:1 para dar el compuesto del título puro (240 mg, 33% de rendimiento).

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (m, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,92 (s, 2 H) 2,95 (t, J 4,63 Hz, 4 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 7,14 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J 8,78, 2,44 Hz, 1 H) 7,98 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H). Trabajando según esta metodología, y teniendo en cuenta que cuando el derivado de guanidina está disponible como sal, se emplearon cantidades estequiométricas de carbonato de potasio, se prepararon los siguientes compuestos:

1,5,5-trimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B12-X00-M02(C01)-D01]

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (m, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,86 (t, J 4,51 Hz, 4 H) 2,93 (s, 2 H) 4,32 (q, J 7,15 Hz, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,54 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J 8,78, 2,56 Hz, 1 H) 8,09 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,81 (s, 1 H);

8-anilino-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M02(C01)-D01]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (m, 9 H) 2,93 (s, 2 H) 4,31 (q, J 7,15 Hz, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,36, 1,07, 1,04 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J 8,47, 7,50 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,53 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H);

30 1,5,5-trimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M02(C01)-D01]

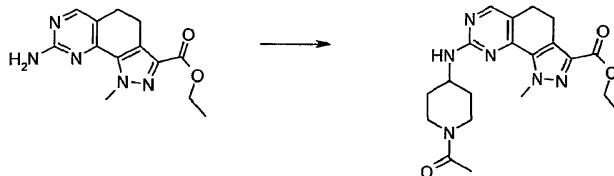
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,30 (s, 6 H) 1,34 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,91 (s, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,31 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,29 Hz, 2 H) 7,52 (d, J=9,29 Hz, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 9,30 (s, 1 H);

35 1,5,5-trimetil-8-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M02(C01)-D01]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 (s, 6 H) 1,32 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,86 (s, 2 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,61 (s, 2 H) 8,29 (s, 1 H).

## Ejemplo 19

8-(1-acetil-piperidin-4-il)amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B91-X00-M00(C01)-D01]



- 5 A una suspensión de 5,187 g (19 mmol) de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en dimetilformamida seca (120 mL), se añadieron 1-acetil-piperidona (4,7 mL, 38 mmol), CF<sub>3</sub>COOH (10 mL, 128 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (8,862 g, 42 mmol). Después de 18 horas, se añadió gota a gota NaOH 0,33N (800 mL, 264 mmol) a la mezcla. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en estufa a sequedad para dar 5,3 g (70 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm 1,34 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,47 (m, 2 H) 1,95 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,73 (m, 1 H) 2,77 (m, 2 H) 3,17 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,95 (m, 1 H) 4,30 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,31 (m, 1 H) 4,33 (s, 3 H) 7,14 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H)

Trabajando según el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla VIII

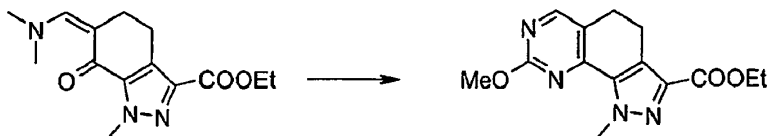
B73-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,54 (m, 4 H) 1,70 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,77 (m, 2 H) 2,94 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,30 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 7,11 (d, J 6,34 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B89-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,20 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J 12,62, 2,99 Hz, 2 H) 2,89 (m, 6 H) 3,94 (m, 3 H) 4,05 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (q, J 7,19 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,13 (d, J 5,85 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,08 - 1,37 (m, 5 H) 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,53 - 1,99 (m, 5 H) 2,76 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,62 - 3,77 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,98 (d, J=5,37 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,54 (m, 2 H) 1,89 (d, J=12,80 Hz, 2 H) 1,96 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,77 (m, 4 H) 2,94 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,66 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,03 (d, J=6,46 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, J=7,2 Hz, 3 H); 1,58 (m, 2 H); 1,98 (m, 2 H); 2,75 (m, 2 H); 2,92 (m, 2 H); 3,30 (m, 2 H); 3,59 (m, 2 H); 3,72 (m, 1 H); 4,26 (s, 3 H); 4,29 (q, J=7,2 Hz, 2 H); 7,13 (d, J=7,2 Hz, 1 H); 7,68 (m, 2 H); 7,75 (m, 1 H); 7,78 (m, 2 H); 8,20 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,2 Hz, 3 H); 1,45 (m, 2 H); 1,90 (m, 2 H); 2,19 (m, 3 H); 2,31 (m, 4 H); 2,77(m,2 H); 2,87 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H); 3,15(m,4 H); 3,60 (m, 2 H); 3,87 (m, 1 H); 4,30 (q, J=7,2 Hz, 2 H); 4,33 (s, 3 H), 7,13 (s ancho, 1 H); 8,23 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,10 - 1,24 (m, 4 H) 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,40 - 1,62 (m, 4 H) 2,83 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,85 - 3,87 (m, 1 H) 4,34 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,05 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 7,46 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,18 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,06 - 1,67 (m, 8 H) 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,85 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,28 - 3,44 (m, 1 H) 4,35 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,93 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,04 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C08)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,05-1,54 (m, 8 H) 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,85 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 3,25 - 3,42 (m, 1 H) 4,30 - 4,41 (m, J=7,07, 7.07 Hz. 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,48 (s, 2 H) 7,79 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,78

ES 2 436 524 T3

	Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D01	
B73-X00-M00(C19)-D01	
B91-X00-M00(C19)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J = 7,08) 2,04 (s, 3 H) 2,75 y 2,94 (2t, 4 H, J = 7,32) 4,31 (q, 2 H, J = 7,08) 8,26 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C20)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 - 1,35 (m, 3 H) 1,50 - 1,63 (m, 4 H) 1,66 - 2,17 (m, 8 H) 2,72 - 2,86 (m, 1 H) 2,76 - 2,81 (m, 2 H) 2,94 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,11 - 3,27 (m, 1 H) 3,86 - 3,97 (m, 1 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 4,34 - 4,44 (m, 1 H) 5,82 - 5,98 (m, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C22)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J=7,07) 2,09 (s, 3 H) 2,94 y 2,76 (2t, 4 H, J=7,68) 3,18 (m, 1 H) 4,02 (m, 1 H) 4,18 (m, 1 H) 4,30 (q, 2 H, J=7,07 Hz) 4,56 (m, 1 H) 5,88 (m, 1 H) 7,13 (s ancho, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C22)-D01	
B73-X00-M00(C023)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,31 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,61 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C024)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 2,50 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,31 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,54 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H)
B95-X00-M00(C01)-D01	
B91-X00-M03(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz), DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,49 (m, 2 H) 1,96 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,65 (s, 2 H) 2,76 (m, 1 H) 3,16 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,95 (m, 1 H) 4,30 (m, 1 H) 4,31 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,23 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 1,35 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,43 (m, 2 H) 1,95 (dd, J=12,43, 2,54 Hz, 2 H) 2,67 (s, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,92 (m, 1 H) 3,99 (m, 2 H) 4,08 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 4,33 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B73-X00-M03(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 1,32 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,55 (m, 4 H) 1,70 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,64 (s, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,31 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,12 (d, J=7,19 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 1,46 (m, 2 H) 1,96 (m, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 3,18 (m, 2 H) 3,62 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,31 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 4,40 (m, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 5 H) 8,23 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,31 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,59 (m, 2 H) 2,01 (m, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,87 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 8,24 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,31 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,59 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,56 (m, 2 H) 2,63 (s, 2 H) 3,59 (m, 2 H) 3,73 (m, 1 H) 4,25 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 7,14 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,73 (m, 1 H) 7,77 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H)
B91-X00-M05	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz), DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,37 (m, 2 H) 1,89 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,75 (m, 1 H) 2,93 (m, 2 H) 3,17 (m, 1 H) 3,64 (m, 2 H) 3,81 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,26 (m, 1 H) 4,36 (m, 2 H) 6,54 (s ancho, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)

## Ejemplo 20

8-metoxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B67-X03-M00(C01)-D01]

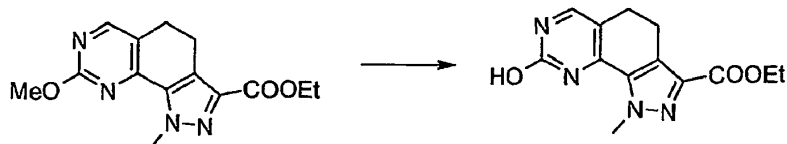


5 Se disolvieron 2,0 g (7,2 mmol) de 6-[(dimetilamino)metil]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 200 mL de acetonitrilo y se añadieron 17,4 g (70,6 mmol) de sulfato de metilisourea y 10,0 g (72,4 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Después se evaporó el disolvente, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. Después de una cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente diclorometano) se obtuvieron 1,7 g de producto (86% de rendimiento).

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,98 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 8,54 (s, 1 H).

## Ejemplo 21

8-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X03-M00(C01)-D01]

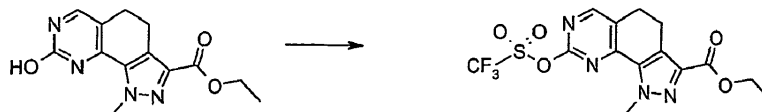


15 Se disolvieron 1,5 g (5,2 mmol) de 8-metoxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en 90 mL de acetonitrilo y se añadieron 1,6 g (10,6 mmol) de yoduro de sodio y 1,5 mL de cloruro de trimetilsililo. Después de un día bajo agitación y en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente, el residuo se redisolvió con una mezcla diclorometano/metanol 4/1 y se lavó con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó a partir de metanol conduciendo a 1,1 g del compuesto del título (78% de rendimiento).

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 4 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H).

## Ejemplo 22

25 1-metil-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B66-X03-M00(C01)-D01]

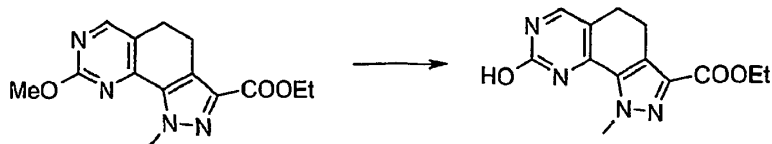


30 Se disolvieron 0,60 g (2,19 mmol) de 8-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo y 0,31 mL (2,19 mmol) de trietilamina en 60 mL de diclorometano y se agitaron durante 5 horas a -78°C; después, se añadieron 0,72 mL (2,19 mmol) de anhídrido triflico. La reacción se agitó durante una noche y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico/acetona y el producto se recogió por filtración dando 0,60 g (67% de rendimiento) del compuesto del título.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 3,09 (s, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 4,32 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 8,86 (s, 1 H).

## Ejemplo 23

8-[[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B97-X00-M00(C01)-D01]

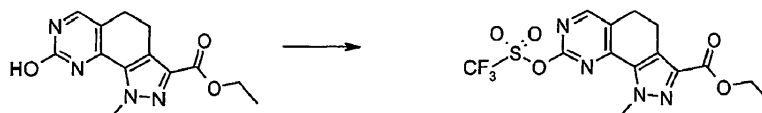


- 5 Se disolvieron 1,5 g (5,2 mmol) de 8-metoxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en 90 mL de acetonitrilo y se añadieron 1,6 g (10,6 mmol) de yoduro de sodio y 1,5 mL de cloruro de trimetilsililo. Después de un día bajo agitación y en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente, el residuo se redisolvió con una mezcla diclorometano/metanol 4/1 y se lavó con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó a partir de metanol conduciendo a 1,1 g del compuesto del título (78% de rendimiento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 4 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H).

## Ejemplo 22

- 15 1-metil-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B66-X03-M00(C01)-D01]

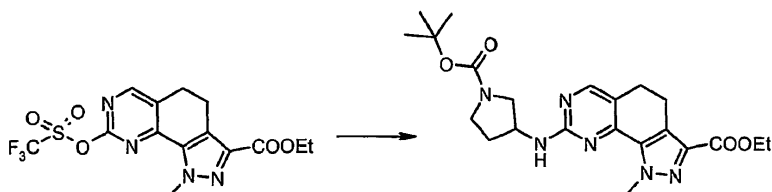


- 20 Se disolvieron 0,60 g (2,19 mmol) de 8-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo y 0,31 mL (2,19 mmol) de trietilamina en 60 mL de diclorometano y se agitaron durante 5 horas a -78°C; después, se añadieron 0,72 mL (2,19 mmol) de anhídrido triflico. La reacción se agitó durante una noche y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico/acetona y el producto se recogió por filtración dando 0,60 g (67% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 3,09 (s, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 4,32 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 8,86 (s, 1 H).

## Ejemplo 23

8-[[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B97-X00-M00(C01)-D01]



- 30 A una disolución de 1,5 g (3,7 mmol) de 1-metil-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en 150 mL de dioxano anhidro, se añadieron 756 mg (4,1 mmol) de 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después se retiró el disolvente a presión reducida, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se recogieron 1,2 g (88 % de rendimiento) del compuesto del título por filtración después de trituración con éter dietílico.

- 35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,38 - 1,44 (m, 9 H) 1,81 - 1,99 (m, 1 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,79 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,13 - 3,66 (m, 4 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,32 - 4,41 (m, 1 H) 4,34 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H)

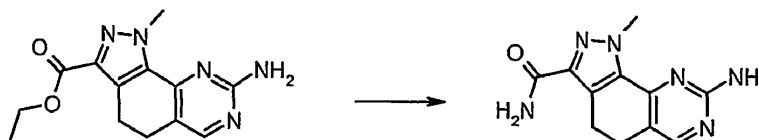
Análogamente, pero empleando el aminoderivado adecuado, se preparó el siguiente compuesto:

8-[(1-bencilpirrolidin-3-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B98-X00-M00(C01)-D01]

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (t, 3 H, J 7,07 Hz) 2,21 y 1,79 (2m, 2 H) 2,51 y 2,69 (2m, 4 H) 2,93 y 2,74 (2t, 4 H, J 7,68 Hz) 4,30 (m, 5 H) 7,33 (m, 6 H) 8,23 (s, 1 H).

Ejemplo 24

8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B00-X00-M00(C01)-D03]



10 Se disolvieron 2,5 g de 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (9,16 mmol) en una mezcla de 40 mL de metanol, 40 mL de dimetilformamida y 50 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 30 %. La mezcla fue mantenida a  $65^\circ\text{C}$  bajo agitación durante un día. Después se evaporó el disolvente a sequedad, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. El producto bruto se trituró con éter dietílico y el producto se recogió por filtración (50 % de rendimiento).

15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,68 y 2,90 (2m, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 6,50 (s ancho, 2 H) 7,13-7,42 (s ancho, 2 H) 8,15 (s, 1 H).

Trabajando según este método, se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla IX

B04-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,79 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (m, 1 H) 7,22 (s ancho, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,68 (m, 2 H) 8,88 (s, 1 H) 9,48 (s ancho, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,81 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,97 (m, 1 H) 7,29 (m, 1 H) 7,44 (s ancho, 1 H) 7,66 (m, 1 H) 7,98 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,73 (s ancho, 1 H).
B07-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,81 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 2,98 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,26 (dd, J 8,66, 0,85 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,51 (t, J 7,93 Hz, 1 H) 7,90 (d, J 8,05 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	
B09-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,58 (m, 1 H) 7,00-7,40 (3m, 4 H) 8,37 (s, 1 H) 9,32 (s ancho, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,64 (s, 3 H) 2,76 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 6,92 (m, 2 H) 7,23 (s ancho, 1 H) 7,41 (s ancho, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,27 (s ancho, 1 H).
B36-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,76 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 5,95 (s, 2 H) 6,84 (m, 1 H) 7,06 (m, 1 H) 7,34 (m, 1 H) 7,22 (s ancho, 1 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,34 (s ancho, 1 H).
B04-X00-M00(C02)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1,77 (s, 9 H) 2,72 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 7,02 (m, 1 H) 7,20-7,40 (m, 3 H) 7,65 (m, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,21 (s ancho, 1 H).
B04-X00-M00(C04)-D03	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,78 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 2,96 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 3,83 (q, J 5,69 Hz, 2 H) 4,78 (t, J 5,49 Hz, 1 H) 4,84 (t, J 5,79 Hz, 2 H) 6,94 (t, J 7,38 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,67 (d, J 7,68 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H)

ES 2 436 524 T3

B04-X00-M00(C07)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,98 (m, 4 H) 5,47 (s, 2 H) 6,97 (t, J 7,32 Hz, 1 H) 7,31 (t, 4 H) 7,49 (s, 1 H) 7,65 (t, J 7,68 Hz, 3 H) 8,41 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C08)-D03	
B04-X00-M00(C09)-D03	
B04-X00-M00(C10)-D03	
B04-X00-M00(C05)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 5,44 (q, J 9,02, 2 H) 6,90 (m, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,80 (m, 3 H) 7,93 (s ancho, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,72 (s ancho, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,83 (m, 2 H) 3,00 (m, 2 H) 5,75 (q; J 8,90 Hz, 2 H) 6,97 (m, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,40 (s ancho, 1 H) 7,56 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,56 (s ancho, 1 H)
B04-X00-M00(C11)-D03	
B04-X00-M00(C00)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 6,95 (m, 1 H) 7,30 (m, 3 H) 7,51 (s ancho, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 9,45 (s ancho, 1 H) 14,03 (s ancho, 1 H).
B12-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,90 (m, 8 H) 4,33 (s, 3 H) 7,27 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,53 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J 8,90, 2,44 Hz, 1 H) 8,08 (d, J 2,56 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,76 (s, 1 H)
B13-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,92 (m, 8 H) 4,35 (s, 3 H) 7,14 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,53 (dd, J=8,78, 2,44 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C03)-D03	
B27-X00-M04(C03)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,79 (s, 3 H) 1,64 (m, 2 H) 4,85 (m, 2 H) 6,67 (m, 1 H) 7,16-7,24 (m, 3 H) 7,25-7,42 (2 s ancho, 2 H) 9,25 (s ancho, 1 H).
B04-X00-M00(C21)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,92 (dd, J=11,58, 4,15 Hz, 2 H) 2,01 - 2,10 (m, 2 H) 2,12 - 2,23 (m, 2 H) 2,80 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 2,88 (d, J=11,10 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 5,48 - 5,61 (m, 1 H) 6,99 - 7,07 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 7 H) 7,43 (s, 1 H) 7,60 (dd, J=8,54, 1,10 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,94 (d, J=11,95 Hz, 2 H) 2,10 - 2,33 (m, 4 H) 2,70 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=7,56 Hz, 4 H) 3,55 (s, 2 H) 5,41 - 5,69 (m, 1 H) 6,51 (s, 2 H) 7,15 - 7,43 (m, 7 H) 8,17 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,51 (m, 4 H) 2,79 (m, 4 H) 3,13 (m, 4 H) 5,46 (m, 1 H) 6,95 (m, 2 H) 7,38 (m, 2 H) 7,36 y 7,26 (2s, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H).
B04-X00-M04(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,83 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,92 - 7,03 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,31 (dd, J=8,41, 7,44 Hz, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,72 (dd, J=8,60, 0,91 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C05)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,42 - 1,78 (m, 6 H) 1,84 - 2,00 (m, 2 H) 2,78 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 4,02 - 4,20 (m, 1 H) 5,81 (q, J=8,82 Hz, 2 H) 7,22 (d, J=6,95 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C04)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,41 - 1,77 (m, 6 H) 1,84 - 2,01 (m, 2 H) 2,73 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,85 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 4,09 - 4,25 (m, 1 H) 4,73 - 4,90 (m, 1 H) 4,82 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 7,04 (d, J=5,98 Hz, 1 H) 7,24 (s,

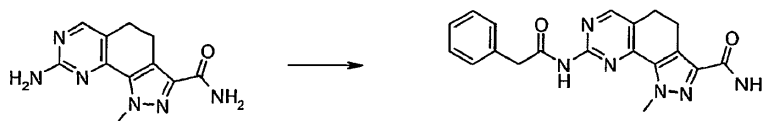
## ES 2 436 524 T3

	1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C21)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,71 y 2,94 (2T, 4 H, J 7,80 Hz) 3,55 (s, 2 H) 4,15 (m, 1 H) 5,62 (m, 1 H) 7,25-7,36 (m, 5 H) 7,23 y 7,39 (2s, 2 H) 8,20 (s, 1 H).
B97-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,4 (s, 9 H) 1,8-2,2 (2m, 2 H) 2,75 y 2,96 (2t, 4 H) 3,2-3,7 (m, 4 H) 4,2-4,4 (m, 4 H) 7,38 (s, 1 H) 7,24 y 7,44 (2s, 2 H) 8,25 (s, 1 H).
B98-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,6-2,2 (m, 2 H) 2,72 (m, 4 H) 2,94 (m, 4 H) 4,27 (s, 3 H) 4,32 (m, 1 H) 7,33 (m, 6 H) 7,43 (2s, 2 H) 8,21 (s, 1 H).
B95-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,02 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,44 - 1,58 (m, 2 H) 1,87 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,03 (m, 2 H) 2,35 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 2,73 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 2,89 (d, J=11,71 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,59 - 3,78 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,00 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C19)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,72 y 2,94 (2t, 4 H, J 7,94 Hz) 4,20 (m, 1 H) 5,60 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 1,10 y 7,35 (2s, 2 H) 8,21 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C19)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,18 (m, 4 H) 4,30 (m, 4 H) 5,50 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,10 y 7,36 (2s, 2 H) 8,24 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C22)-D03	
B73-X00-M00(C22)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,07 (s, 3 H) 2,94 y 2,72 (2t, 4 H, J=7,93) 4,18 (m, 1 H) 5,83 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,42 y 7,23 (2s, 2 H) 8,22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C20)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,48 - 1,63 (m, 4 H) 1,66 - 2,15 (m, 8 H) 2,66 - 2,84 (m, 1 H) 2,72 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,08 - 3,39 (m, 1 H) 3,86 - 3,97 (m, 1 H) 4,10 - 4,25 (m, 1 H) 4,31 - 4,42 (m, 1 H) 5,77 - 5,95 (m, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C16)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,03 - 1,64 (m, 8 H) 2,80 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,27 - 3,33 (m, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,44 - 7,57 (m, 5 H) 7,61 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C17)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 - 1,87 (m, 8 H) 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,99 (s, 1 H) 6,07 (s, 2 H) 7,06 (d, J=7,44 Hz, 1 H) 7,13 - 7,35 (m, 6 H) 7,44 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,00 - 1,68 (m, 8 H) 2,79 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,02 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,21 - 3,44 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 6,79 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,46 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,05 - 1,65 (m, 8 H) 2,82 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,25 - 3,44 (m, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 8,03 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,06 - 1,65 (m, 8 H) 2,82 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,13 - 3,62 (m, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,58 (ddd, J=7,53, 4,85, 1,04 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,68 (dt, J=7,93, 0,91 Hz, 1 H) 8,04 - 8,10 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,57 (ddd, J=4,85, 1,86, 0,85 Hz, 1 H)
B73-X00-M00(C08)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,07 - 1,55 (m, 8 H) 2,82 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,26 - 3,42 (m, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,44 (s, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,80 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 7,93 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H)



## Ejemplo 25

1-metil-8-[(fenilacetil)amino]-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B05-X01-M00(C01)-D03]



Se suspendieron 0,40 g (1,47 mmol) de 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en 20 mL de tetrahidrofurano y 5 mL de piridina y se añadieron 0,42 mL (3,22 mmol) de cloruro de fenilacetilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente, el residuo se redisolvió con diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y después con agua. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro se retiró el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetona) dando 0,35 mg del compuesto del título (60% de rendimiento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm 2,62-3,02 (2m, 4 H) 3,76 (m, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 7,00-7,50 (m, 7 H) 8,50 (s, 1 H) 10,80 (s ancho, 1 H).

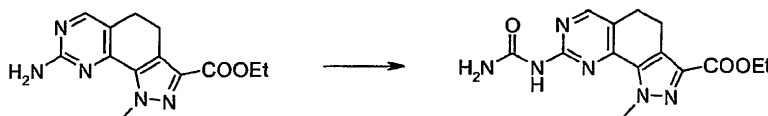
Trabajando según este método, se preparó el siguiente compuesto:

8-(benzoylamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X01-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm 2,87-3,04 (2m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 7,20-7,46 (s ancho, 2 H) 7,47-7,53 (m, 3 H) 7,90-8,00 (m, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 10,97 (m, 1 H).

## Ejemplo 26

8-[(aminocarbonil)amino]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X02-M00(C01)-D01]

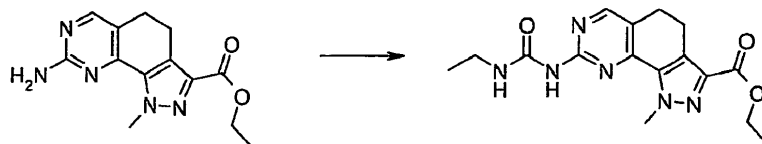


Se disolvió 1,00 g (3,7 mmol) de 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en 50 mL de piridina y se añadió 1 mL (8,0 mmol) de isocianato de tricloroacetilo. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se trató con 50 mL de metanol. Después de 2 horas bajo agitación se retiró el disolvente, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con una disolución diluida de hidrato de amonio. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro la capa orgánica se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetona 4/1) conduciendo a 0,40 g (34% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,8-3,0 (2m, 4 H) 4,19-4,34 (1s y 1q, J 7,07 Hz, 3 H) 7,04 (s ancho, 2 H) 8,44 (s ancho, 1 H) 9,91 (s ancho, 1 H).

## Ejemplo 27

8-[(etilamino)carbonil]amino}-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B03-X02-M00(C01)-D01]

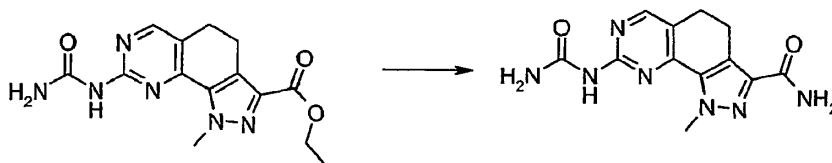


A una suspensión de 18 mg (0,44 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0,37 mmol) en dimetilformamida seca, se añadió gota a gota una disolución de 100 mg de 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (0,37 mmol) en 5 mL del mismo disolvente a 0°C bajo agitación. Después de 5 minutos, se añadieron 0,070 mL (0,88 mmol) de isocianato de etilo a la mezcla y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 8 horas se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se retiró el disolvente y el producto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente diclorometano/acetona) conduciendo a 64 mg (50 % de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm 1,10 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,76-3,04 (2m, 4 H) 3,12 (m, 2 H) 4,21 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 8,45 (m, 1 H) 8,71 (t, 1 H) 9,70 (s ancho, 1 H).

## Ejemplo 28

8-[(aminocarbonil)amino]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B00-X02-M00(C01)-D03]



5 Una suspensión de 0,20 g (0,63 mmol) de 8-[(aminocarbonil)amino]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en 15 mL de una mezcla de metanol/dimetilformamida/hidróxido de amonio al 30% 1/1/1 se agitó en una botella cerrada a 65°C durante 48 horas. Después se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se redisolvió con una mezcla de diclorometano/metanol 9/1 y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente diclorometano/acetona/metanol) dando 0,09 g (50 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm 2,91-3,09 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,47 (m, 3 H) 7,83 (s ancho, 2 H) 8,58 (m, 1 H).

Trabajando según el método anterior, se preparó el siguiente compuesto:

8-[(etilamino)carbonil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B03-X02-M00(C01)-D03]

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm 1,10 (t, J 7,19 Hz, 3 H) 2,82 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 2,97 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 3,23 (m, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,75 (t, J 5,61 Hz, 1 H) 9,67 (s, 1 H).

## Ejemplo 29

8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo



20 A una suspensión caliente, bien agitada, de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (8,8 g, 0,032 mol) en dimetoxietano (1,2 L) mantenida en una atmósfera inerte de argón, se añadieron en secuencia yoduro de cesio (9,13 g, 0,035 mol), yodo bisublimado (4,45 g, 0,018 mol), yoduro de cobre (2,01 g, 0,01 mol) y nitrito de isopentilo (7,00 mL, 6,14 g, 0,052 mol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 65-70°C durante 18 horas. Después de enfriar en un baño de hielo-agua, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se diluyó con diclorometano (2,0 L), se lavó con hidróxido de amonio al 30% (150 mL), tiosulfato de sodio (300 mL), salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Concentrando a un volumen de aproximadamente 100 mL de dimetoxietano, el 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo bruto precipitó; Después se filtró y se lavó con dimetoxietano.

30 La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98:2) dio 5,69 g del compuesto del título. (46% de rendimiento)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,81-3,07 (2t, J 8,90 Hz, 4 H) 4,24 (s, 3 H) 4,27 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 8,5 (s ancho, 1 H).

Trabajando según este método, se prepararon los siguientes compuestos:

8-yodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 1,3 (s, 6 H) 2,8 (s, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 8,5 (s, 1 H);

8-yodo-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm 1,32 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,32 (s, 6 H) 2,96 (s, 2 H) 4,31 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 8,58 (s, 1 H);

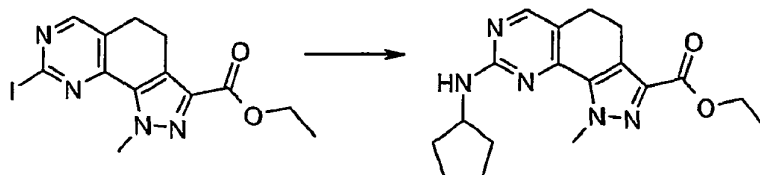
40

1-(3,3-dimetilbutil)-8-yodo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

2-(3,3-dimetilbutil)-8-yodo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo.

Ejemplo 30

8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B73-X00-M00(C01)-D01]



5

Se calentaron 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,3 mmol) y ciclopentilamina (0,65 mL, 6,5 mmol) a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 70/30) para dar 0,24 g de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (54% de rendimiento).

10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,54 (m, 4 H) 1,70 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,77 (m, 2 H) 2,94 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,30 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 7,11 (d, J 6,34 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

Trabajando según este método, se prepararon los siguientes compuestos:

15

8-[[1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B89-X00-M00(C01)-D01]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,20 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J 12,62, 2,99 Hz, 2 H) 2,89 (m, 6 H) 3,94 (m, 3 H) 4,05 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (q, J 7,19 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,13 (d, J 5,85 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H);

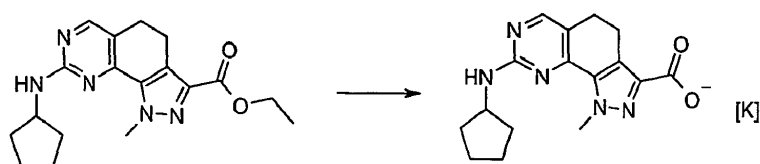
B27-X00-M00(C03)-D01

20

B27-X00-M04(C03)-D01

Ejemplo 31

8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio [B73-X00-M00(C01)-D02]



25

Se suspendió 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (230 mg, 0,67 mmol) en etanol anhidro (5 mL) y se trató con una disolución 1,5 M de hidróxido de potasio en etanol (1,33 mL, 3 eq.) a temperatura de reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (193 mg, 82% de rendimiento) como un sólido cristalino.

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,61 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,67 (m, 2 H) 2,90 (m, 2 H) 4,16 (m, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 6,90 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H)

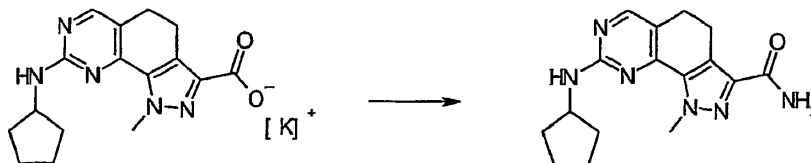
Trabajando según el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla X

B89-X00-M00(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,20 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J=12,62, 2,99 Hz, 2 H) 2,66 (m, 4 H) 2,91 (m, 2 H) 3,94 (m, 3 H) 4,04 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 7,13 (d, 1 H, J=5,85 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,78 - 2,98 (m, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,66 - 7,71 (m, 1 H)
B04-X00-M04(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,74 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 6,95 (tt, J=7,35, 1,13 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=8,60, 7,38 Hz, 2 H) 7,73 (dd, J=8,72, 1,04 Hz, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,41 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,67 (m, 1 H) 2,75 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,16 (m, 1 H) 3,82 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,19 (s, 3 H) 4,28 (m, 1 H) 6,94 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,57 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,55 (m, 2 H) 2,63 (m, 2 H) 2,88 (m, 2 H) 3,58 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,11 (s, 3 H) 6,92 (d, J=6,95 Hz, 1 H) 7,68 (t, J=7,32 Hz, 2 H) 7,72 - 7,76 (m, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,59 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,56 (m, 2 H) 3,58 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 6,93 (s, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,08 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D02	
B73-X00-M00(C04)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,46 - 1,99 (m, 8 H) 2,75 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,83 (t, 2 H) 4,10 - 4,22 (m, 1 H) 4,77 - 4,87 (m, 3 H) 7,04 (d, J=5,97 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 12,61 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D02	
B00-X00-M00(C21)-D02	
B04-X00-M00(C21)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,81 - 1,90 (m, 2 H) 2,00 - 2,20 (m, 4 H) 2,72 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,88 (d, J=10,00 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 5,40 - 5,54 (m, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 5 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,62 (dd, J=8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D02	

## Ejemplo 32

- 5 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00(C01)-D03]



- 10 Se trató una suspensión de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (180 mg, 0,51 mmol) en dimetilformamida anhidra (3,0 mL) y tetrahidrofurano anhidro (3,0 mL) con N-etil-N,N-diisopropilamina (0,175 mL, 2 eq.) e hidrocloreto de N-etil-N',N'-diisopropilcarbodiimida (EDCI) (195 mg, 2 eq). Después se enfrió la mezcla a 0°C y se trató con 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ato de amonio (137 mg, 2 eq). Después de 5 minutos la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante una noche. La reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (143 mg, 90 % de rendimiento).

## ES 2 436 524 T3

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,32 (s, 3 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Trabajando según el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XI

B89-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,20 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J 12,62, 2,99, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,94 (m, 3 H) 4,04 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 7,09 (s ancho, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,37 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H), 2,74 (m, 2 H) 2,76 (m, 1 H) 2,95 (m, 2 H) 3,16 (m, 1 H) 3,81 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,27 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,11 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D03 dihidrocloruro	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,44 - 1,57 (m, 2 H) 1,95 (d, J=12,19 Hz, 2 H) 2,74 - 2,83 (m, 5 H) 2,89 - 3,53 (m, 10 H) 3,65 (dd, J=2,50, 7,87 Hz, 4 H) 3,96 (t, J=10,61 Hz, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,29 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H)
B93-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,60 (m, 2 H) 2,01 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,89 (m, 7 H) 3,55 (m, 2 H) 3,86 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,15 (d a, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B92-X00-M00(C01)-D03 hidrocloruro	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,52 (s, 2 H) 1,99 (s, 2 H) 2,78 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,01 - 3,76 (m, 3 H) 4,05 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 4,41 (m, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,47 (m, 4 H) 7,60 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B95-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,02 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,52 (m, 2 H) 1,90 (m, 2 H) 1,98 (m, 2 H) 2,35 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 2,73 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 2,89 (d, J=11,71 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,66 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,00 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C00)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C00)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,36 (m, 1 H); 1,46 (m, 1 H); 1,90 (m, 1 H); 1,96 (m, 1 H); 2,02 (s, 3 H); 2,74 (d, J=5 Hz, 3 H); 2,74 (m, 2 H); 2,75 (m, 1 H); 2,95 (m, 2 H); 3,16 (m, 1 H); 3,82 (m, 1 H); 3,95 (m, 1 H); 4,29 (m, 1 H); 4,31 (s, 3 H); 7,11 (s ancho, 1 H); 8,05 (q, J=4,5 Hz, 1 H); 8,23 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,53 - 1,68 (m, 2 H) 1,92 - 2,05 (m, 2 H) 2,52 - 2,62 (m, 2 H) 2,71 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,89 - 2,98 (m, 2 H) 3,53 - 3,63 (m, 2 H) 3,65 - 3,79 (m, 1 H) 4,24 (s, 3 H) 7,10 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 2 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C023)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,61 (m, 2 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C024)-D03	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 2,50 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,54 (m, 2 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B79-X00-M00(C01)-D04	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,65 - 1,82 (m, 2
	H) 2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,75 - 2,80 (m, 2 H) 2,97 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,01 - 3,09 (m, 2 H) 3,27 - 3,49 (m, 2 H) 3,93 - 4,10 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,59 (s, 1 H) 8,07 (q, J=4,47 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,44 - 8,63 (m, 1 H) 8,69 - 8,90 (m, 1 H)

ES 2 436 524 T3

B90-X00-M00(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,48 - 1,62 (m, 2 H) 1,90 (d, J=13,05 Hz, 2 H) 2,00 - 2,08 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,70 - 2,76 (m, 2 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,78 - 2,84 (m, 2 H) 2,95 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,62 - 3,75 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,01 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 8,06 (q, J=4,59 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D27	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,68-2,82 (m, 4 H) 2,73 y 2,95 (2t, 4 H J 7,44 Hz) 3,67 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,01 (s ancho, 1 H) 8,11 (d, 1 H, J 4,51 Hz) 8,21 (s, 1 H)
B89-X00-M00(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,20 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J=12,68, 2,68 Hz, 2 H) 2,70 - 2,79 (m, 5 H) 2,95 (t, J=7,68 Hz, 4 H) 3,84 - 3,99 (m, 3 H) 4,05 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 7,09 (d, J=5,98 Hz, 1 H) 8,06 (q, J=4,39 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,40 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H), 2,74 (m, 5 H) 2,96 (m, 2 H) 3,16 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,27 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,11 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D04 hidrocloruro	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,58 (m, 4 H) 1,73 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,79 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,21 (s, 1 H) 4,32 (s, 3 H) 7,68 - 7,92 (m, 1 H) 8,12 (q, J=4,39 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,43 - 1,51 (m, 2 H) 1,91 (dd, J=12,68, 3,17 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,33 (s, 4 H) 2,71 - 2,76 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,82 - 2,91 (m, 2 H) 2,95 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,12 - 3,18 (m, 4 H) 3,60 (dt, J=13,32, 3,34 Hz, 2 H) 3,80 - 3,95 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,09 (s, 1 H) 8,06 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B92-X00-M00(C01)-D04 hidrocloruro	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,52 (s, 2 H) 1,99 (s, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,78 (m, 2 H) 2,98 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,06 - 3,79 (m, 3 H) 4,05 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 4,41 (m, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,49 (m, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 8,10 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B93-X00-M00(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,60 (m, 2 H) 2,01 (m, 2 H) 2,74 (m, 5 H) 2,89 (m, 3 H) 2,95 (m, 4 H) 3,56 (m, 2 H) 3,86 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,15 (d a, 1 H) 8,05 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B96-X00-M00(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 - 1,46 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 2,71 - 2,77 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,93 (m, 4 H) 3,94(m, 3 H) 4,30 (s, 3 H) 7,09 (d, J=4,15 Hz, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,60 (m, 2 H) 1,98 (m, 2 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,93 (m, 2 H) 3,58 (d, J=13,90 Hz, 2 H) 3,72 (m, 1 H) 4,24 (s, 3 H) 7,10 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,72 - 7,77 (m, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 2 H) 8,04 (q, J=4,59 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D26 dihidrocloruro	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,58 (m, 4 H) 1,72 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H) 2,79 (m, 2 H) 2,86 (m, 11 H) 3,01 (m, 2 H) 3,81 (s, 1 H) 4,03 (s, 1 H) 4,21 (m, 1 H) 4,33 (m, 3 H) 7,70 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D10 dihidrocloruro	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,58 (m, 4 H) 1,72 (m, 2 H) 1,96 (m, 2 H) 2,79 (m, 2 H) 2,82 (d, J=2,2 Hz, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 3,0-3,7 (m, 6 H) 4,21 (m, 1 H) 4,32 (s, 3 H) 4,60 (m, 1 H) 4,80 (m, 1 H) 7,70 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D25	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,55 (m, 4 H) 1,71 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,76 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,22 (d, J=5,68 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 7,10 (d a, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,35 (t, J=5,68 Hz, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D30	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,55 (m, 4 H) 1,71 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,81 (d, J=5,68 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 7,07 (m, 2 H) 7,38 (s ancho, 1 H) 8,015 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

ES 2 436 524 T3

B73-X00-M00(C01)-D05	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,46 - 1,61 (m, 4 H) 1,64 - 1,78 (m, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 2 H) 2,67 - 2,89 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,06 (d, J=6,58 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D72	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,55 (m, 4 H) 1,71 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,23 (s, 6 H) 2,52 (m, 2 H) 2,71 (m, 2 H) 2,91 (m, 4 H) 4,17 (m, 1 H) 4,37 (s, 3 H) 5,09 (m, 1 H) 7,07 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,28 (m, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D163	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,08 (m, 3 H) 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,17 (s, 6 H) 2,45 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,04 (m, 1 H) 4,17 (m, 1 H) 4,32 (s, 3 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,91 (d, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D72	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,61 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H) 2,23 (s, 6 H) 2,52 (m, 2 H) 2,55 (m, 2 H) 2,70 (m, 2 H) 2,90 (m, 4 H) 3,56 (m, 2 H) 3,72 (m, 1 H) 4,28 (s, 3 H) 5,10 (m, 1 H) 7,11 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,40 (m, 2 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,18 (s, 1 H) 8,27 (m, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D163	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,14 (m, 3 H) 1,61 (m, 2 H) 2,00 (m, 2 H) 2,19 (s, 6 H) 2,52 (m, 2 H) 2,55 (m, 2 H) 2,72 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,57 (m, 2 H) 3,73 (m, 1 H) 4,10 (m, 1 H) 4,25 (s, 3 H) 7,09 (m, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,19 (s, 1 H)
B91-X00-M03(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,43 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,62 (s, 2 H) 2,76 (m, 1 H) 3,16 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,28 (m, 1 H) 4,29 (s, 3 H) 7,12 (d, J=4,15 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D03 idrocloruro	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,20 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,34 (s, 6 H) 1,38 - 1,49 (m, 2 H) 1,89 - 1,99 (m, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H) 3,90 - 4,00 (m, 3 H) 4,06 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,41 (s, 2 H)
B73-X00-M03(C01)-D03 idrocloruro	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 1,51 - 1,77 (m, 6 H) 1,85 - 2,04 (m, 2 H) 2,67 (s, 2 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,34 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,50 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 3,10 (m, 2 H) 3,62 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,29 (s, 3 H) 4,40 (m, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,47 (m, 3 H) 7,53 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,52 (s, 2 H) 2,59 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,51 Hz, 3 H) 3,57 (m, 2 H) 3,71 (m, 1 H) 4,22 (s, 3 H) 7,11 (s, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,11 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 2,89 (m, 5 H) 3,55 (m, 2 H) 3,85 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,15 (d a, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B91-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,34 - 1,52 (m, 2 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,62 (s, 2 H) 2,71 - 2,84 (m, 1 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 1 H) 3,83 (d, J=12,93 Hz, 1 H) 3,89-4,02 (m, 1 H) 4,23 - 4,35 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,13 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 8,13 (q, J=4,72 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B73-X00-M03(C01)-D04 idrocloruro	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 1,50 - 1,65 (m, 4 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 1,88 - 2,08 (m, 2 H) 2,67 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,63 Hz, 3 H) 4,09 - 4,24 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,84 (s, 1 H) 8,20 (q, J=4,51 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (s, 6 H)
	1,50 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 2,75 (d, J=4,51 Hz, 3 H) 3,14 (m, 2 H) 3,63 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,29 (s, 3 H) 4,43 (m, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,39 (m, 2 H) 7,47 (m,

ES 2 436 524 T3

	3 H) 8,13 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,52 (s, 2 H) 2,59 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,51 Hz, 3 H) 3,57 (m, 2 H) 3,71 (m, 1 H) 4,22 (s, 3 H) 7,11 (s, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,11 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 2,75 (d, 3 H) 2,89 (m, 5 H) 3,55 (m, 2 H) 3,85 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,16 (d a, 1 H) 8,13 (d, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D25	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,20 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 1,35 - 1,50 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 2,64 (s, 2 H) 2,86 - 3,06 (m, 2 H) 3,84 - 4,00 (m, 3 H) 4,05 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,25 (d, J=5,73 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,92 (t, J=5,79 Hz, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D138	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,20 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,22 (s, 6 H) 1,42 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 3,0 (m, 5 H) 3,54 (m, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,95 (m, 3 H) 4,05 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,92 (t, J=5,79 Hz, 1 H)

En la tabla XII a continuación véanse los datos de HPLC/Masas para algunos compuestos representativos de la invención

Tabla XII

	M + H	Tiempo	Método
B89-X00-M03(C01)-D05	444,23	2,07	2
B89-X00-M03(C01)-D31	500,29	2,6	2
B89-X00-M03(C01)-D32	500,29	2,44	2
B89-X00-M03(C01)-D33	498,24	2,85	2
B89-X00-M03(C01)-D136	541,32	1,73	2
B89-X00-M03(C01)-D137	515,3	1,79	2
B89-X00-M03(C01)-D17	555,33	1,88	2
B89-X00-M03(C01)-D76	541,32	2	2
B89-X00-M03(C01)-D78	486,28	2,29	2
B89-X00-M03(C01)-D79	516,29	1,91	2
B89-X00-M03(C01)-D14	496,3	3,16	2
B89-X00-M03(C01)-D80	486,28	2,21	2
B89-X00-M03(C01)-D44	519,28	2,49	2
B89-X00-M03(C01)-D81	539,34	1,98	2
B89-X00-M03(C01)-D12	486,28	2,55	2
B89-X00-M03(C01)-D25	467,24	2,66	2



ES 2 436 524 T3

	M + H	Tiempo	Método
B89-X00-M03(C01)-D82	486,28	2,27	2
B89-X00-M03(C01)-D83	530,26	2,41	2
B89-X00-M03(C01)-D84	519,28	2,66	2
B89-X00-M03(C01)-D85	487,27	2,18	2
B89-X00-M03(C01)-D60	548,29	2,83	2
B89-X00-M03(C01)-D86	499,31	1,8	2
B89-X00-M03(C01)-D87	548,29	2,94	2
B89-X00-M03(C01)-D88	510,31	3,37	2
B89-X00-M03(C01)-D89	481,26	2,51	2
B89-X00-M03(C01)-D90	504,24	3,03	2
B89-X00-M03(C01)-D91	514,27	2,82	2
B89-X00-M03(C01)-D92	498,28	2,25	2
B89-X00-M03(C01)-D93	540,32	2,49	2
B89-X00-M03(C01)-D94	474,26	2,65	2
B89-X00-M03(C01)-D04	442,25	2,48	2
B89-X00-M03(C01)-D95	502,27	2	2
B89-X00-M03(C01)-D34	548,29	2,8	2
B89-X00-M03(C01)-D96	510,24	3,09	2
B89-X00-M03(C01)-D97	486,28	2,27	2
B89-X00-M03(C01)-D45	519,28	2,52	2
B89-X00-M03(C01)-D98	500,29	2,43	2
B89-X00-M03(C01)-D99	528,29	2,86	2
B89-X00-M03(C01)-D100	526,31	2,22	2
B89-X00-M03(C01)-D06	472,26	2,15	2
B89-X00-M03(C01)-D101	514,31	2,62	2
B89-X00-M03(C01)-D102	456,26	2,67	2
B89-X00-M03(C01)-D103	512,29	2,03	2
B89-X00-M03(C01)-D104	486,28	2,27	2

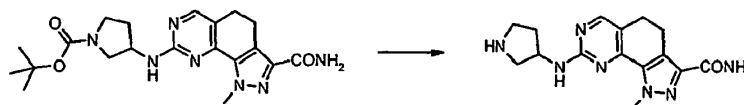
ES 2 436 524 T3

	M + H	Tiempo	Método
B89-X00-M03(C01)-D105	512,2	2,15	2
B89-X00-M03(C01)-D106	498,31	3,22	2
B89-X00-M03(C01)-D107	512,25	2,52	2
B89-X00-M03(C01)-D108	615,33	2,98	2
B89-X00-M03(C01)-D109	561,32	3,4	2
B89-X00-M03(C01)-D110	515,27	1,99	2
B89-X00-M03(C01)-D111	528,32	2,76	2
B89-X00-M03(C01)-D112	533,29	2,76	2
B89-X00-M03(C01)-D113	512,29	2,27	2
B89-X00-M03(C01)-D114	583,33	2,9	2
B89-X00-M03(C01)-D115	525,32	1,91	2
B89-X00-M03(C01)-D116	539,34	1,95	2
B89-X00-M03(C01)-D117	514,31	2,64	2
B89-X00-M03(C01)-D118	500,29	2,52	2
B89-X00-M03(C01)-D119	502,27	2,02	2
B89-X00-M03(C01)-D120	482,28	3,06	2
B89-X00-M03(C01)-D121	553,32	2,32	2
B89-X00-M03(C01)-D122	526,31	2,38	2
B89-X00-M03(C01)-D123	498,28	2	2
B89-X00-M03(C01)-D124	456,26	2,25	2
B89-X00-M03(C01)-D125	602,26	3,64	2
B89-X00-M03(C01)-D126	584,3	3,2	2
B89-X00-M03(C01)-D127	603,33	3,08	2
B89-X00-M03(C01)-D128	565,35	1,99	2
B89-X00-M03(C01)-D129	527,34	1,91	2
B89-X00-M03(C01)-D130	541,35	1,93	2
B89-X00-M03(C01)-D131	525,32	1,78	2
B89-X00-M03(C01)-D132	616,36	2,25	2

	M + H	Tiempo	Método
B89-X00-M03(C01)-D133	603,33	3,37	2
B89-X00-M03(C01)-D134	521,29	3,11	2
B89-X00-M03(C01)-D135	498,28	2,03	2

## Ejemplo 33

1-metil-8-(pirrolidin-3-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B99-X00-M00(C01)-D03]



5 Una disolución de 110 mg (0,27 mmol) de 8-[[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en una mezcla de diclorometano-ácido trifluoroacético 9/1 se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después se retiró el disolvente a vacío y el aceite resultante se recogió con diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico dando 83 mg (60 % de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 2,22 (s, 1 H) 2,77 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,92 - 3,02 (m, 2 H) 3,14 - 3,55 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 7,27 (s, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

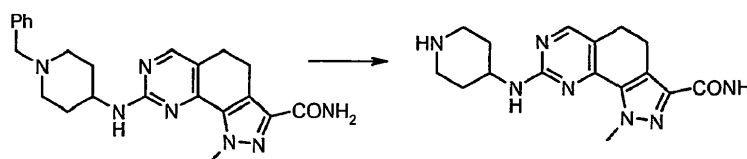
Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

N,1-dimetil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B79-X00-M00(C01)-D03]

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,65 - 1,82 (m, 2 H) 2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,75 - 2,80 (m, 2 H) 2,97 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,01 - 3,09 (m, 2 H) 3,27 - 3,49 (m, 2 H) 3,93 - 4,10 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,59 (s, 1 H) 8,07 (q, J=4,47 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,44 - 8,63 (m, 1 H) 8,69 - 8,90 (m, 1 H).

## Ejemplo 34

1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B79-X00-M00(C01)-D03]

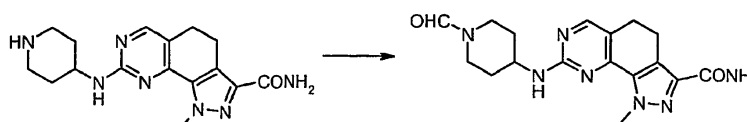


20 A una disolución de 1 g (2,4 mmol) de 8-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en 90 mL de etanol absoluto se añadió 1 g de paladio en carbón vegetal al 10 % en peso y 30 mL de ácido fórmico al 98 %. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 12 horas. Después se filtró el catalizador en celite y se evaporó el filtrado. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-Et<sub>3</sub>N, dando 350 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 2,75 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 2,96 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 2 H) 3,28 - 3,44 (m, 2 H) 3,93 - 4,08 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,25 (s, 1 H) 7,31 (d, J=7,56 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H).

## Ejemplo 35

8-[(1-formilpiperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B169-X00-M00(C01)-D03]

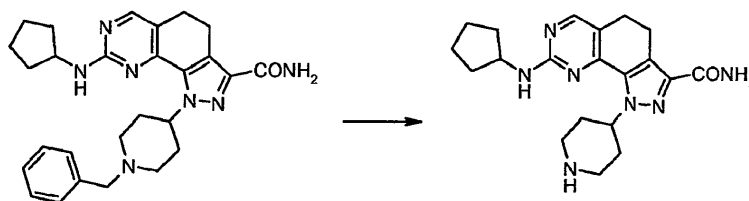


Se disolvieron 500 mg (1,53 mmol) de 1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en 10 mL de dimetilformamida, que contenían 253 mg (1,68 mmol) de cloruro de terc-butildimetilsililo, 0,26 mL de trietilamina y 7 mg de 4-dimetilaminopiridina (0,06 mmol), y se agitó la mezcla a 35-40°C durante 25 horas en atmósfera de nitrógeno. Después se repartió la mezcla entre diclorometano y agua, se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación de los volátiles a vacío proporcionó 435 mg (80% de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 - 1,48 (m, 2 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,74 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,77 - 2,87 (m, 1 H) 2,95 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 3,66-3,79 (m, 1 H) 3,93 - 4,05 (m, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,13 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

#### 10 Ejemplo 36

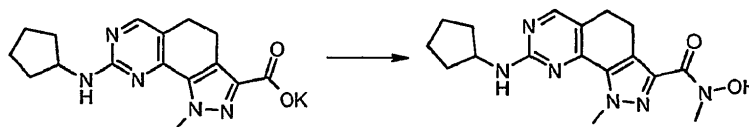
8-(ciclopentilamino)-1-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00(C18)-D03]



Se disolvieron 500 mg (1,1 mmol) de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-8-(ciclopentilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en 50 mL de ácido acético y se añadieron 50 mg de PtO<sub>2</sub>. La mezcla se sometió a hidrogenación a 413,7 kPa (60 psi) a temperatura ambiente. Después de 12 horas se filtró el catalizador en celite y se evaporó el filtrado. El residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título (80 % de rendimiento) se recogió por filtración después de trituración con éter dietílico.

#### 20 Ejemplo 37

8-(ciclopentilamino)-N-hidroxi-N,1-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00(C01)-D142]



A una suspensión de 400 mg (1,14 mmol) de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio en 80 mL de diclorometano y una gotas de dimetilformamida se añadieron 0,11 mL (0,13 mmol) de cloruro de oxalilo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se evaporó, se redisolvió en diclorometano anhidro y se vertió gota a gota en una disolución de 344 mg (2,28 mmol) de hidrocloreuro de N-metilhidroxilamina y 0,33 mL de trietilamina en 20 mL del mismo disolvente, enfriado a 0°C. Después de 4 horas se lavó la mezcla con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar 780 mg (60 % de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,46 - 1,61 (m, 4 H) 1,64 - 1,78 (m, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 2 H) 2,67 - 2,89 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,06 (d, J=6,58 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H).

Análogamente, pero empleando los derivados de hidroxilamina adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-ciclohexil-8-(ciclopentilamino)-N-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00(C01)-D29]

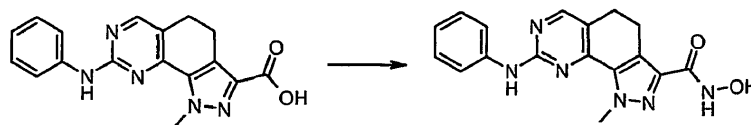
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,96 - 2,04 (m, 18 H) 2,67 - 2,81 (m, 4 H) 4,04-4,45 (m, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,97 - 7,10 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H);

N-bencil-8-(ciclopentilamino)-N-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00(C01)-D28]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,51 - 1,61 (m, 4 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 1,87-2,00 (m, 2 H) 2,70 - 2,88 (m, 4 H) 4,08 - 4,22 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 5,01 (s, 2 H) 7,06 (d, J=6,58 Hz, 1 H) 7,22 - 7,43 (m, 5 H) 8,21 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H).

## Ejemplo 38

8-anilino-N-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D05]

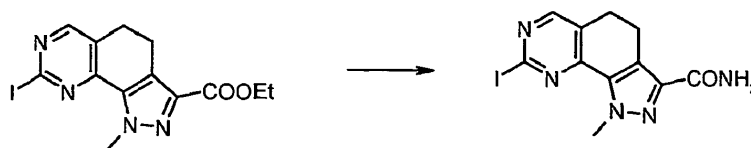


5 A una disolución de 260 mg (0,81 mmol) de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico en 50 mL de dimetilformamida anhidra se añadieron consecutivamente 111 mg de N-hidroxibenzotriazol (0,81 mmol), 0,16 mL de N-metilmorfolina, 205 mg (1,07 mmol) de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 585 mg (2,13 mmol) de trifenilmetilhidroxilamina. Después de 48 horas a temperatura ambiente se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se trató con 10 mL de una mezcla de diclorometano-ácido trifluoroacético y después de 4 horas se retiraron los volátiles a vacío. El residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, y el producto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice, eluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> 4/1, para dar 180 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,80 - 2,91 (m, 2 H) 2,93 - 3,06 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,97 (tt, J=7,35, 1,07 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J=8,47, 7,38 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J=8,66, 1,10 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H)

## Ejemplo 39

8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,5-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00(C01)-D03]

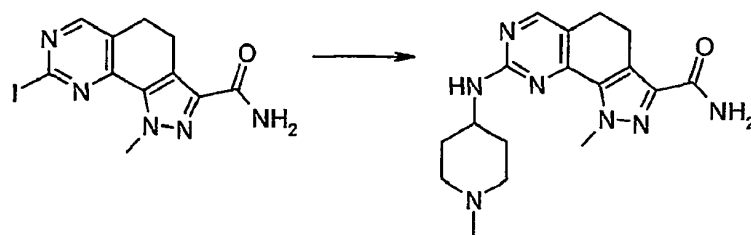


20 Se disolvió 1,0 g (2,6 mmol) de 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en una mezcla de 100 mL de metanol y 100 mL de hidrato de amonio al 33%. La disolución se agitó en una botella cerrada a 60°C durante 4 horas. El precipitado resultante se recogió dando 0,5 g (54% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,99 (m, 4 H) 4,25 (s, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H)

## Ejemplo 40

1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B90-X00-M00(C01)-D03]

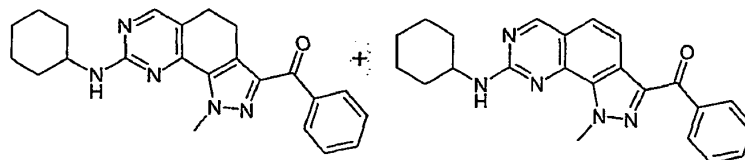


30 Se calentaron 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (0,10 g, 0,28 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (0,19 g, 1,7 mmol) a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/hidróxido de amonio 90/10/1) para dar 0,047 mg de 1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (50% de rendimiento).

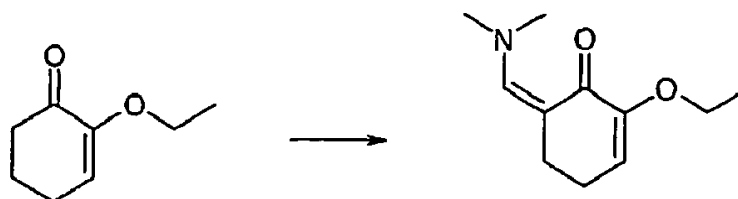
35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,54 (m, 2 H) 1,91 (m, 2 H) 2,06 (m, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,73 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,01 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H)

## Ejemplo 41

[8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona [B27-X00-M01(C01)-D07] y [8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona [B27-X00-M01(C01)-D07]

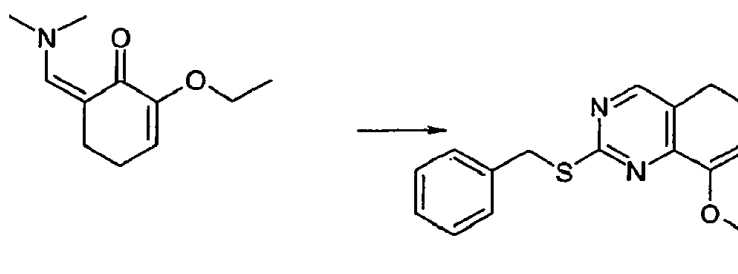


## 5 Etapa 1. 6-[(dimetilamino)metilen]-2-etoxiciclohex-2-en-1-ona



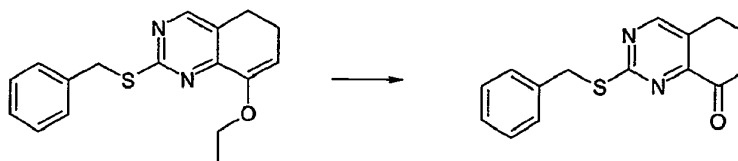
Se disolvieron 3,4 g (0,02 mmol) de 2-etoxiciclohex-2-en-1-ona en 30 mL de dimetilformamida seca y se añadieron 30 mL (0,05 mmol) de acetal dimetílico de dimetilformamida. La disolución se agitó a 60°C durante 2 horas. Después se evaporó el disolvente a vacío, el residuo se trituroó con éter dietílico y se recogió por filtración para dar 6,6 g del compuesto del título (80% de rendimiento).

## Etapa 2. 2-(benciltio)-8-etoxi-5,6-dihidroquinazolina



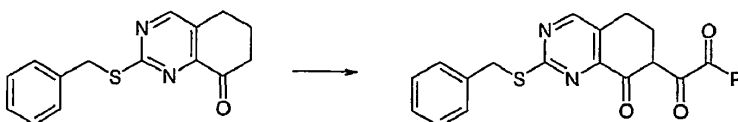
A una disolución de 2,0 g (0,01 mol) de 6-[(dimetilamino)metilen]-2-etoxiciclohex-2-en-1-ona en 20 mL de dimetilformamida se añadieron 2,6 g de S-bencilisotiurea (2 eq.mol.). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 4 horas. Después se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 9/1) conduciendo a 1,5 g (50% de rendimiento) del compuesto del título.

## Etapa 3. 2-(benciltio)-6,7-dihidroquinazolin-8(5H)-ona



Se disolvieron 1,5 g (5 mmol) de 2-(benciltio)-8-etoxi-5,6-dihidroquinazolina en 50 mL de ácido acético y 3 mL de agua. La disolución se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas. Después se retiró el disolvente a vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, dando 1,0 g (74% de rendimiento) del compuesto del título.

## Etapa 4. 1-[2-(benciltio)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-feniletano-1,2-diona

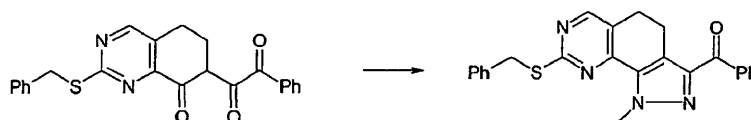


25

A una disolución de 0,22 g (0,81 mmol) de 2-(benciltio)-6,7-dihidroquinazolin-8(5H)-ona en 5 mL de tetrahidrofurano seco enfriada a  $-50^{\circ}\text{C}$ , se añadieron 0,10 g de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral. La suspensión resultante fue mantenida a la misma temperatura durante 30 minutos y después se añadieron 0,59 mL de  $\alpha$ -oxobencenoacetato de etilo (PhCOCOOEt) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 7/3) dando 0,22 g (68% de rendimiento) del compuesto del título.

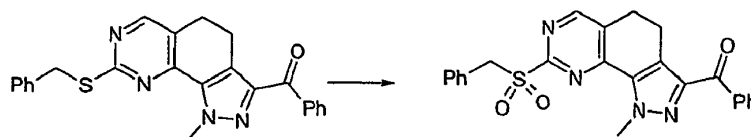
5

Etapa 5. [8-(benciltio)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona [B05-X04-M00(C01)-D07]



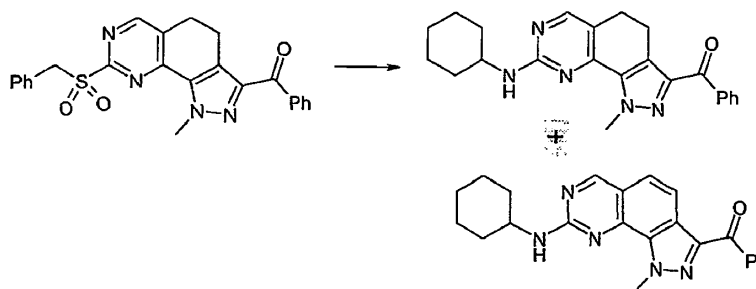
10 Se disolvieron 0,22 g (0,55 mmol) de 1-[2-(benciltio)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-feniletano-1,2-diona en 6 mL de etanol y se añadieron 0,03 g (0,66 mmol) de metilhidrazina. La mezcla de reacción fue mantenida bajo agitación a temperatura de reflujo durante 5 horas. Después de ese tiempo, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, dando 0,16 g del compuesto del título (70% de rendimiento).

15 Etapa 6. [8-(bencilsulfonyl)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona [B05-X05-M00(C01)-D07]



20 A una disolución de 70 mg (0,17 mmol) de [8-(benciltio)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona en 3 mL de diclorometano, se añadieron 115 mg (0,34 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla de reacción fue mantenida a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la disolución se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío, dando 70 mg (93% de rendimiento) del compuesto del título.

25 Etapa 7. [8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona [B27-X00-M00(C01)-D07] y [8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona [B27-X00-M01(C01)-D07]



30 Se disolvieron 83 mg (0,19 mmol) de [8-(bencilsulfonyl)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona en 3 mL de dimetilsulfóxido y ciclohexilamina (0,033 mL, 0,29 mmol) y la disolución se calentó a  $100^{\circ}\text{C}$  bajo agitación durante 16 horas. Después se retiró el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente diclorometano/acetona) dando 31 mg de [8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona y 15 mg de [8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona (70 % de rendimiento global).

B27-X00-M00(C01)-D07

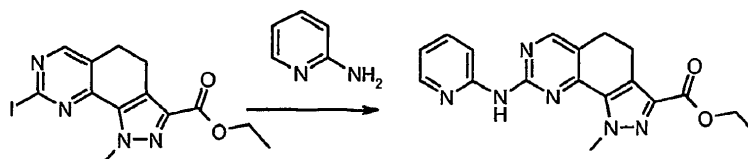
35  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,00-2,00 (5m, 11 H) 2,61 (m, 2 H) 2,66 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 7,17 (s ancho, 1 H) 7,34-7,37 (m, 3 H) 7,41-7,51 (m, 3 H) 8,27 (s, 1 H);

B27-X00-M01(C01)-D07

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,20-2,20 (5m, 11 H) 4,02 (s ancho, 3 H) 6,69 (m, 1 H) 7,37-7,58 (2m, 6 H) 7,93 (s ancho, 1 H) 8,83 (s ancho, 1 H).

## Ejemplo 42

1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B15-X00-M00(C01)-D01]



5 Se cargaron acetato de paladio [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (15,3 mg, 0,07 mmol, 10%), (±)-BINAP (42,6 mg, 0,07 mmol, 10%) y dimetilformamida (12 mL) en un matraz de fondo redondo inundado con argón. La mezcla se agitó en la atmósfera de argón durante 30 minutos. Después se añadieron 2-aminopiridina (70,4 mg, 0,75 mmol), 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0,65 mmol), carbonato de potasio (1,89 g, 13,67 mmol) y dimetilformamida (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó hasta 120°C en un baño de aceite en atmósfera de argón con buena agitación durante 18 horas.

10 Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a vacío, el sólido bruto se recogió con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97,5:2,5) para proporcionar 145 mg (63,8% de rendimiento) del compuesto del título.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 3,0 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,2 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,0 (ddd, J 7,2, 4,9, 1,0 Hz, 1 H) 7,8 (ddd, 1 H) 8,2 (d, J 8,4 Hz, 1 H) 8,3 (ddd, J 4,8, 2,0, 0,9 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H).

Trabajando según el método anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

8-[(3,5-diclorofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B14-X00-M00(C01)D01]

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,2 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (m, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 8,5 (s, 1 H) 10 (s, 1 H);

8-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B16-X00-M00(C01)D01]

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (q, J 7,2 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 6,8 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

8-[(4-hidroxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B18-X00-M00(C01)D01]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (m, 5 H) 6,7 (d, J 8,8 Hz, 2 H) 7,4 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H);

30 8-(1 H-imidazol-1-ilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B21-X00-M00(C01)D01]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (m, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (d, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (s, 1 H) 7,6 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 7,7 (s, 1 H) 7,9 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 8,2 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H);

35 1-metil-8-(1,3-tiazol-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B86-X00-M00(C01)D01]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (m, 3 H) 3,0 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 3,5 Hz, 1 H) 7,5 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,6 (s, 1 H);

1-metil-8-(1 H-pirazol-3-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B77-X00-M00(C01)D01]

40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 6,5 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H) 12,2 (s, 1 H);

1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B19-X00-M00(C01)D01]

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,1 (m, 4 H) 3,8 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,2 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);



- 8-[[4-(etoxicarbonil)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B87-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 6 H) 3,0 (m, 4 H) 4,3 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,9 (m, 4 H) 8,5 (s, 1 H) 10,0 (s, 1 H);
- 5 8-[[4-(N,N-dietilamino)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B17-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,1 (t, J 7,0 Hz, 6 H) 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,3 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1, 7,1 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 6,7 (d, J 9,1 Hz, 2 H) 7,4 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H);
- 10 8-[[4-(acetilamino)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B22-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,0 (s, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,5 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,4 (s, 1 H) 9,8 (s, 1 H);
- 15 8-[[3-(hidroximetil)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B11-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 4,5 (s, 2 H) 6,9 (m, 1 H) 7,3 (t, J 7,8 Hz, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H);
- 20 8-[[4-(metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B68-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);
- 25 8-[[4-(3-bromo-3-cloro)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B88-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,6 (dd, J 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,7 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 8,2 (d, J 2,4 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);
- 30 8-[[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B115-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,95 (m, 4 H) 4,31 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 7,49 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,11 (s, 1 H);
- 35 8-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B116-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,42 - 2,61 (m, 4 H) 2,79 - 2,88 (m, 6 H) 2,98 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 4,31 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,24 Hz, 2 H) 5,06 (t, J=5,30 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,81 (d, J=2,68 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H);
- 40 1-metil-8-[[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B102-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,35 (s, 4 H) 2,86 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 4,31 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,24 (d, J=8,41 Hz, 2 H) 7,66 (d, J=8,41 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H);
- 45 1-metil-8-[[4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B103-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,09 (m, 4 H) 2,86 (m, 5 H) 2,98 (t, 2 H) 3,37 (m, 5 H) 4,30 (q, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,03 (m, 2 H) 7,61 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H);
- 1-metil-8-[[3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B104-X00-M00(C01)-D01]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,21 (m, 3 H) 2,40 (m, 8 H) 2,86 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 6,91 (m, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,75 (dd, 1 H) 8,43 (m, 1 H) 9,54 (s, 1 H);
- 8-[[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B109-X00-M00(C01)-D01]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,85 (t, 2 H) 2,99 (m, 6 H) 4,30 (q, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,01 (t, 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,56 (s, 1 H);

8-[(4-clorofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B112-X00-M00(C01)-D01]

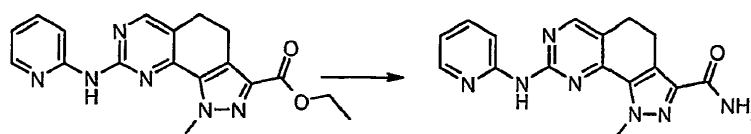
5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,86 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,38 (d, 2 H) 7,74 (d, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 9,70 (s, 1 H);

8-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B114-X00-M00(C01)-D01]

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,86 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 4,45 (s, 2 H) 7,27 (d, 2 H) 7,65 (d, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H).

#### Ejemplo 43

1-Metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B15-X00-M00(C01)-D03]



15 A una disolución de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (220 mg, 0,63 mmol) en metanol (250 mL), se añadió hidróxido de amonio acuoso al 33% (100 mL) y se agitó la disolución a 65°C durante 8 horas.

Concentrando la disolución, el compuesto final que precipitó se recogió por filtración con succión, se lavó con agua y cristalizó dos veces a partir de metanol que contenía hidróxido de sodio, y se secó a 40°C a vacío. Se obtuvieron así 60 mg del compuesto del título.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,0 (ddd, J 7,2, 4,9, 1,0 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,8 (ddd, 1 H) 8,2 (d, J 8,4 Hz, 1 H) 8,3 (ddd, J 4,8, 2,0, 0,9 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H)

Trabajando según el mismo procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:

8-[(3,5-diclorofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B14-X00-M00(C01)-D03]

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (t, J 1,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,9 (d, J 1,8 Hz, 2 H) 8,5 (s, 1 H) 10,0 (s, 1 H);

8-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B16-X00-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 6,8 (s, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

30 8-[(4-hidroxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B18-X00-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,7 (d, J 8,8 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H);

8-[[4-(1 H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B21-X00-M00(C01)-D03]

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (s, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 7,7 (t, J 1,2 Hz, 1 H) 7,9 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,2 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H);

1-metil-8-(tiazol-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B86-X00-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H);

40 1-metil-8-(1 H-pirazol-3-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B77-X00-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,5 (s ancho, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,6 (s ancho, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

- 8-[[4-(N-morfolino)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B19-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,1 (m, 4 H) 3,8 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, J 9,1 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);
- 5 8-[[4-(dietilamino)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B17-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,1 (t, J 7,0 Hz, 6 H) 2,9 (m, 4 H) 3,3 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,7 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (m, J 9,0 Hz, 1 H) 7,4 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H);
- 10 8-[[4-(acetilamino)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B22-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,4 (s, 1 H) 9,8 (s, 1 H);
- 15 8-[[3-(hidroximetil)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B11-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 4,5 (s, 2 H) 5,2 (s, 1 H) 6,9 (d, J 8,0 Hz, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (dd, J 8,1,1,4 Hz, 1 H) 7,8 (t, J 1,8 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H);
- 8-[[4-(metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B68-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, J 9,1 Hz, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);
- 20 8-[[4-(bromo-3-cloro)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B88-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, J 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,7 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 8,2 (d, J 2,4 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);
- 25 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B116-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,45 - 2,61 (m, 4 H) 2,73 - 2,87 (m, 6 H) 2,99 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,24 Hz, 2 H) 5,06 (t, J=5,37 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,50 (dd, J=8,23, 2,99 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=2,68 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H);
- 30 metilamida del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B116-X00-M00(C01)-D04]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,45 - 2,55 (m, 4 H) 2,75 (d, J=4,63 Hz, 3 H) 2,81 (t, J=7,19 Hz, 2 H) 2,83 (t, J=4,63 Hz, 4 H) 2,99 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,24 Hz, 2 H) 5,05 (t, J=5,37 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,41, 2,56 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=2,68 Hz, 1 H) 8,07 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H);
- 35 trihidrocloruro de 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(bromo)fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B117-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,83 (m, 2 H) 2,88 (d, J=4,68 Hz, 3 H) 3,01 (m, 4 H) 3,19 (m, 2 H) 3,53 (m, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,23 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,63 (m, 1 H) 8,21 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H);
- 40 8-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B104-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,44 (s, 4 H) 2,78 - 3,03 (m, 4 H) 3,04 - 3,40 (m, 4 H) 3,45 (s, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 6,90 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 7,25 (t, J=7,68 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,57 (dd, J=7,68, 1,59 Hz, 1 H) 7,76 (t, J=1,77 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H);
- 45 8-[[3-(hidroxi)-5-trifluorometil]fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B118-X00-M00(C01)-D03]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,77 - 3,07 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 4,35 (s, 3 H) 6,84 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H);

metilamida del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M00(C01)-D04]

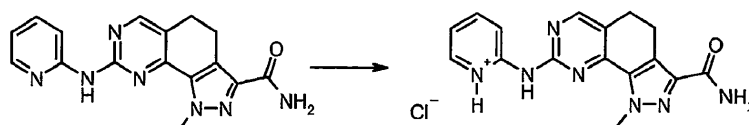
5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,81 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,85 (d, J=4,39 Hz, 3 H) 2,94 - 3,07 (m, 4 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,51 (d, J=11,83 Hz, 2 H) 3,73 (d, J=13,66 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,99 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,08 (q, J=4,67 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H);

metilamida del ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B04-X00-M00(C01)-D04]

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,72 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,79 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (t, J=7,38 Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,68 (d, J=7,56 Hz, 2 H) 8,06 (q, J=4,35 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H).

Ejemplo 44

Hidrocloreto de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



15 A una disolución de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-4,5-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en una mezcla 1:1 de metanol y diclorometano, se añadió HCl 4 N en dioxano (1 mL). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se retiró el disolvente a vacío y el sólido se trituró con éter dietílico proporcionando el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,3 (m, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,8 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 8,2 (t, J 7,7 Hz, 1 H) 8,4 (dd, J 5,9, 1,0 Hz, 2 H) 8,6 (s, 1 H) 11,6 (s, 1 H).

Trabajando según este método, se prepararon los siguientes compuestos:

20 hidrocloreto de 1-metil-8-(tiazol-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H);

triclórohidrato de 8-[4(N-metilpiperazino)-3-clorofenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,1 (m, 15 H) 4,4 (s, 3 H) 7,2 (d, J 8,9 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, J 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,0 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H) 10,5 (s, 1 H);

triclórohidrato de 8-[4(N-metilpiperazino)-3-bromofenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

30  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,1 (m, 15 H) 4,4 (s, 3 H) 7,2 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, J 8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,0 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H) 10,5 (s, 1 H);

(L)-tartrato de N-bencil-1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

35  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,40 (s, 3 H) 2,70 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,14 (m, 4 H) 4,20 (s, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,27 (m, 5 H) 7,55 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, J=6,34 Hz, 1 H) 9,28 (s, 1 H);

hidrocloreto de 1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-N-[(1R)-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,51 (m, 3 H) 2,97 (m, 4 H) 3,21 (m, 4 H) 3,84 (m, 4 H) 4,37 (m, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 7,28 (m, 7 H) 7,63 (m, 2 H) 8,40 (m, 1 H) 8,44 (m, 1 H) 9,50 (m, 1 H);

40 hidrocloreto de N-(3-fluorobencil)-1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

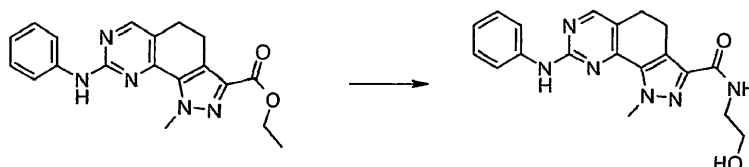
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,91 (m, J=73,53 Hz, 4 H) 3,16 (m, 4 H) 3,81 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (m, 2 H) 7,07 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 8,37 (m, 1 H) 8,80 (m, 1 H) 9,44 (m, 1 H);

metanosulfonato de N-(3-fluorobencil)-1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,33 (s, 3 H) 3,00 (s, 4 H) 3,17 (s, 4 H) 3,80 (s, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (m, 2 H) 7,07 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 8,37 (m, 1 H) 8,80 (m, 1 H) 9,46 (m, 1 H).

5 Ejemplo 45

8-anilino-N-(2-hidroxi-etil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D06]



10 A una suspensión de 0,30 g (0,86 mmol) de 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en una mezcla de 10 mL de metanol y 10 mL de dimetilformamida, se añadieron 5 mL de etanolamina. La mezcla se calentó en una botella cerrada bajo agitación a 65 °C. Después de 5 horas se retiró el disolvente, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y el producto se recogió por filtración (60 % de rendimiento).

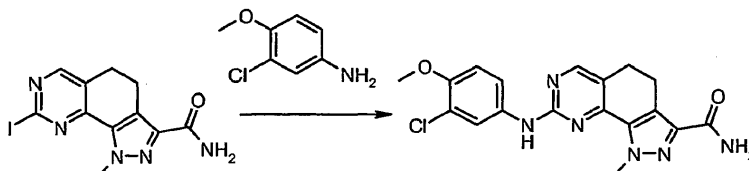
15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,7-3,0 (2m, 4 H) 3,47 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 4,71 (t, 1 H) 6,94-7,67 (3m, 5 H) 7,91 (t, J 5,73 Hz, 1 H) 8,38 (s ancho, 1 H) 9,48 (s ancho, 1 H). Trabajando de manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

8-anilino-N,1-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D04]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,72 (d, J 4,76 Hz, 3 H) 2,79 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 2,97 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (t, J 7,38 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,68 (d, J 7,56 Hz, 2 H) 8,06 (q, J 4,35 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H).

Ejemplo 46

20 8-[(4-metoxi-3-clorofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B20-X00-M00(C01)-D03]



25 Se cargaron  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (20 mg, 0,09 mmol, 10%), ( $\pm$ )-BINAP (55 mg, 0,09 mmol, 10%) y dimetilformamida (15 mL) en un matraz de fondo redondo inundado con argón. La mezcla se agitó en la atmósfera de argón durante 30 minutos. Después se añadieron 3-cloro-p-anisidina (153 mg, 0,97 mmol), 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (300 mg, 0,84 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,45 g, 17,8 mmol) y dimetilformamida (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó hasta 120°C en un baño de aceite en atmósfera de argón con buena agitación durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 60 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 20 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se retiró a vacío, el sólido bruto se recogió con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97,5:2,5) para proporcionar 95 mg del compuesto del título puro.

30  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,9 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 7,1 (d, J 9,0 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (dd, J 9,0, 2,6 Hz, 1 H) 7,9 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H)

35 Trabajando según el mismo procedimiento anterior se preparó el siguiente compuesto:

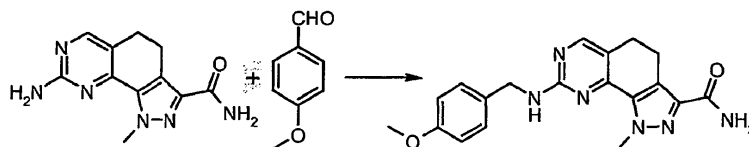
8-[4(N-Metil-N-piperazinil)-3-clorofenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B13-X00-M00(C01)-D03]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,3 (s, 3 H) 2,5 (m, 4 H) 2,9 (m, 8 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (dd, J 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,0 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H).

40

## Ejemplo 47

8-[(4-metoxibencil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B60-X00-M00(C01)-D03]



5 A una disolución de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (244 mg, 1,0 mmol) en una mezcla de ácido acético glacial/metanol/agua (1:1:1) (30 mL) en un matraz de fondo redondo se añadieron p-metoxibenzaldehído (0,44 mL, 450 mg, 3,0 mmol) y después cianoborohidruro de sodio al 85% (210 mg, 2,0 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. En ese tiempo se añadió más cantidad de aldehído (0,44 mL) y cianoborohidruro de sodio (210 mg) y se continuó la agitación durante una noche.

10 La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (200 mL), el pH se ajustó a 10 por adición de carbonato de sodio saturado y la disolución se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con salmuera hasta neutralidad, con agua, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

La evaporación del disolvente a vacío dejó un residuo sólido amarillo que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5) para dar 250 mg de compuesto puro amarillo. La cristalización a partir de metanol proporcionó 225 mg del compuesto del título cristalino.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 6,8 (d, J 8,8 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,3 (d, J 8,8 Hz, 2 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H)

Trabajando según este método, se prepararon los siguientes compuestos:

1-metil-8-[(tien-3-ilmetil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B43-X00-M00(C01)-D03]

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 7,1 (m, 1 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(3,5-dihidroxibencil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [862-X00-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (m, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,4 (d, J 6,2 Hz, 2 H) 6,0 (m, 1 H) 6,2 (m, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

25 8-([4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B61-X00-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,8 (m, 2 H) 2,2 (s, 6 H) 2,4 (t, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 4,0 (t, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,5 Hz, 2 H) 6,9 (m, J 9,0 Hz, 2 H) 7,2 (d, J 8,7 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

30 acetato de [5-([3-(aminocarbonil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il]amino)metil]-2-furil]metilo [B65-X00-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 2,8 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 5,0 (s, 2 H) 6,2 (d, J 3,2 Hz, 1 H) 6,4 (d, J 3,2 Hz, 1 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (t, J 6,0 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(3-cianobencil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B63-X00-M00(C01)-D03]

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,1 (s, 3 H) 4,6 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (t, J 7,7 Hz, 1 H) 7,7 (m, 4 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(4-Bromobencil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B64-X00-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,3 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,7 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

40 8-([4-(acetilamino)bencil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B80-X00-M00(C01)-D03]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, J 7,7 Hz, 2 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,2 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,6 (t, J 7,4 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

B81-X00-M00(C01)-D03

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, J 7,6 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,3 (s, 2 H) 4,5 (d, J 6,0 Hz, 2 H) 5,1 (s, 1 H) 6,2 (m, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (t, J 5,9 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

5 8-[(1-Metilimidazol-2-il)metilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B82-X00-M00(C01)-D03]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,8 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 4,6 (m, 2 H) 6,9 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 8,3 (s, 1 H);

8-[(4-Aminobencil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B83-X00-M00(C01)-D03]

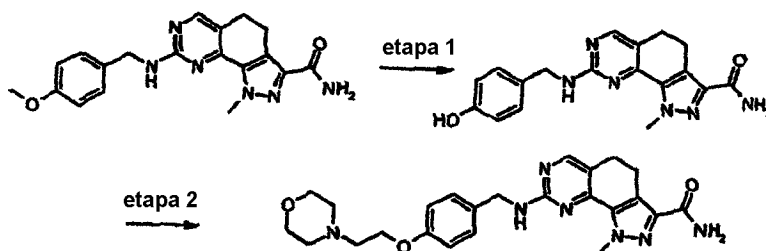
10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, J 7,7 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,4 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 5,1 (s, 2 H) 6,5 (d, J 8,4 Hz, 2 H) 7,0 (d, J 8,3 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(4-Fluorobencil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,73 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,52 (d, J=6,22 Hz, 2 H) 7,13 (t, J=8,90 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,38 (dd, J=8,66, 5,61 Hz, 2 H) 7,42 (t, 1 H) 7,71 (t, J=5,97 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

15 Ejemplo 48

8-[[4-(2-morfolinoetoxi)bencil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B84-X00-M00(C01)-D03]



20 Etapa 1. 8-[(4-Hidroxibencil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B85-X00-M00(C01)-D03]

A una disolución bien agitada de 8-[(4-metoxibencil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (242 mg, 0,7 mmol) en cloroformo (30 mL) se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 5,12 mL, 5,1 mmol) durante un periodo de 5 minutos, a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de amonio al 10% (30 mL) a 0°C durante un periodo de 10 minutos. Se formó un precipitado y, después de 2 horas, se filtró y se lavó con agua y se secó a 40°C a vacío. Se obtuvieron 130 mg del compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (m, 2 H) 6,7 (d, J 8,65 Hz, 2 H) 7,2 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H)

30 Etapa 2. 8-[[4-(2-morfolinoetoxi)bencil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B84-X00-M00(C01)-D03]

A una disolución de 8-[(4-hidroxibencil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (70 mg, 0,2 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 mL), se añadieron hidrócloruro de cloruro de N-morfolinoetilo (47 mg, 0,3 mmol) y carbonato de potasio en polvo (45 mg, 3,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (70 mL) y se extrajo con diclorometano; los extractos orgánicos se lavaron con salmuera hasta pH neutro, después con agua y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 96:4) para dar un sólido blanco que fue cristalizado a partir de metanol, proporcionando 47,0 mg del compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,5 (m, 4 H) 2,7 (t, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 3,6 (m, 4 H) 4,0 (t, 2 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (m, 2 H) 6,9 (d, J 8,42 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,25 (d, J 8,54 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H).

40

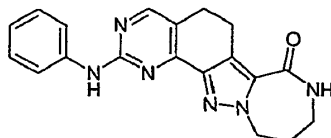
Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

8-[[3-(2-morfolinoetoxi)-5-trifluorometil]fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B119-X00-M00(C01)-D03]

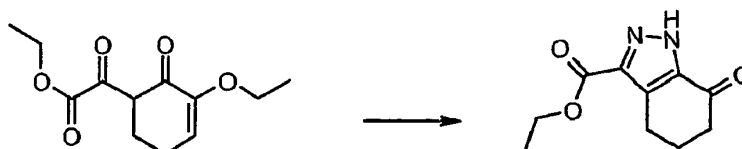
5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,47 - 2,56 (m, 4 H) 2,73 (t, J=7,26 Hz, 2 H) 2,85 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,57 - 3,64 (m, 4 H) 4,17 (t, J=5,49 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,86 (t, J=1,83 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,61 (t, J=2,32 Hz, 1 H) 7,80 (t, J=1,46 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,85 (s, 1 H).

Ejemplo 49

2-anilino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B04-X00-M06]



10 Etapa 1. 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



15 Se disolvió 1 g (4,2 mmol) de (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo en 10 mL de etanol, se añadieron 0,21 mL de hidrato de hidrazina y la disolución se agitó a reflujo durante un día. Después se evaporó el disolvente y el residuo se redisolvió con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El producto bruto se trituroó con éter dietílico y se filtró para dar (70 % de rendimiento) el compuesto del título.

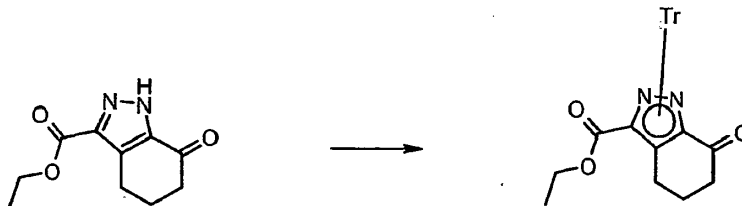
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (t, J 6,83 Hz 3 H) 2,25-3,27 (3m, 6 H) 4,18 (q, J 6,83 Hz, 2 H) 8,45 (s ancho, 1 H).

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

20 4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (t, J=6,95 Hz, 3 H) 1,42 (s, 6 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,55 - 2,63 (m, 2 H) 4,33 (q, J=6,95 Hz, 2 H) 14,34 (s, 1 H).

Etapa 2. 7-oxo-1(y 2)-tritol-4,5,6,7-tetrahidro-1 H-indazol-3-carboxilato de etilo



25 Se disolvieron 1,20 g (4,8 mmol) de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 40 mL de diclorometano y se añadieron 0,76 mL de trietilamina y 1,47 g (5,3 mmol) de cloruro de trifenilmetilo. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después la disolución se diluyó con más diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se trató con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a sequedad. El producto, como una mezcla de regioisómeros, se obtuvo finalmente por cristalización a partir de éter dietílico (80 % de rendimiento).

30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 (t, 3 H) 1,94-2,98 (3m, 6 H) 4,25 (q, 2 H) 6,85-7,36 (2m, 15 H).

De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

1-tritol-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,26 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,45 (s, 6 H) 1,79 - 1,88 (m, 2 H) 2,18 - 2,26 (m, 2 H) 4,27 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 6,84 - 7,01 (m, 6 H) 7,14 - 7,33 (m, 9 H);

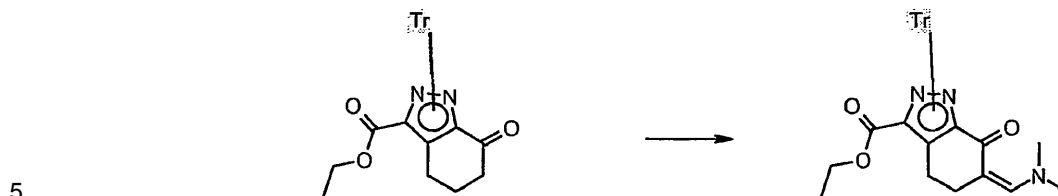
35



2-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,27 (s, 6 H) 1,92 - 1,99 (m, 2 H) 2,56 - 2,63 (m, 2 H) 3,44 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 6,99 - 7,05 (m, 6 H) 7,31 - 7,37 (m, 9 H).

Etapa 3. 6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Se disolvieron 3,0 g (6,6 mmol) de 7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 20 mL de dimetilformamida y se añadieron 3,2 mL (13,2 mmol) de acetal di-terc-butílico de dimetilformamida. La disolución se calentó a 65°C bajo agitación durante un día y después se evaporó a sequedad. El producto se obtuvo por cristalización a partir de una mezcla de éter dietílico/acetato de etilo (90 % de rendimiento).

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,24 y 0,79 (2t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,70-2,90 (2t, J 6,71 Hz, 6 H) 2,94 y 2,99 (2m, 6 H) 4,21 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 6,90-7,30 (m, 15 H). De manera análoga, se prepararon los siguientes compuestos:

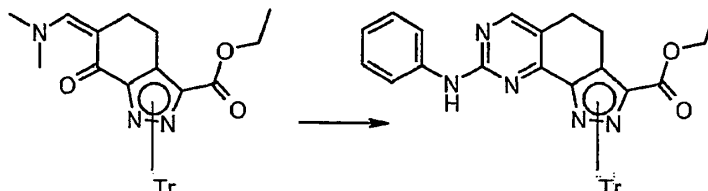
6-[(dimetilamino)metilen]-1-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,26 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 2,66 (s, 2 H) 2,98 (s, 6 H) 4,25 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 6,96 (t, 7 H) 7,15 - 7,29 (m, 9 H);

15 6-[(dimetilamino)metilen]-2-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,90 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,19 (s, 6 H) 2,78 (s, 2 H) 3,11 (s, 6 H) 3,42 (q, J=7,23 Hz, 2 H) 6,97 - 7,09 (m, 6 H) 7,30 - 7,37 (m, 9 H) 7,48 (s, 1 H).

Etapa 4. 8-anilino-1(y 2)-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo



20 A una disolución de 636 mg de 6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (1,18 mmol) y 440 mg (1,18 mmol) de carbonato de fenilguanidina en 100 mL de etanol absoluto, se añadieron 0,5 mL de diazabicycloundeceno. La mezcla se agitó a reflujo durante 48 horas y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 8/2) para dar 240 mg del compuesto del título (35% de rendimiento).

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,81 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 2,80-2,95 (m, 4 H) 3,58 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,85-7,80 (5m, 20H) 8,38 (s ancho, 1 H) 9,49 (s ancho, 1 H).

Según el mismo método pero empleando los derivados de guanidina adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

30 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino]-1(y 2)-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-[[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1(y 2)-tritil-4,5-dihidro-2 H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1(y 2)-tritil-4,5-dihidro-2 H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

35 8-amino-1(y 2)-tritil-4,5-dihidro-2 H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1-tritil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,24 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,20 (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 2,56 (m, 2 H) 2,99 (m, 4 H) 4,24 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,61 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 6,92-7,37 (m, 17 H) 8,07 (s ancho, 1 H);

8[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-2-tritil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,17 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,71 (m, 2 H) 3,04 (m, 4 H) 3,40 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,80 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 6,96-7,43 (m, 15 H) 7,60 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,31 (s ancho, 1 H) 9,31 (s ancho, 1 H);

8-anilino-1 (y 2)-tritil-4,4 dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

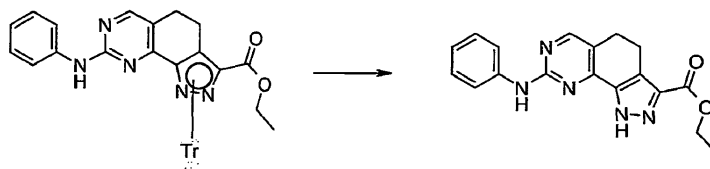
8-amino-1-tritil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,27 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,52 (s, 2 H) 4,27 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,03 - 7,09 (m, 6 H) 7,16 - 7,34 (m, 9 H) 7,93 (s, 1 H);

8-amino-2-tritil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,95 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,16 (s, 6 H) 2,63 (s, 2 H) 3,46 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,47 (s, 2 H) 7,09 - 7,16 (m, 6 H) 7,24 - 7,41 (m, 9 H) 8,14 (s, 1 H).

15 Etapa 5. 8-anilino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M00(C00)-D01]



20 Se disolvieron 1,50 g (2,6 mmol) de 8-anilino-1(2)-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en 50 mL de diclorometano y se añadieron 5 mL de ácido trifluoroacético. La disolución se agitó durante una noche y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a sequedad. Por cristalización a partir de éter diisopropílico se obtuvieron 0,70 mg del compuesto del título (80 % de rendimiento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, 3 H, J 7,07 Hz) 3,05-3,28 (2m, 4 H) 4,18 (q, 2 H, J 7,07 Hz) 6,83-7,63 (3m, 5 H) 8,31 (s ancho, 1 H) 9,10 (m, 2 H).

Según el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

25 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B12-X00-M00(C00)-D01]

8-[[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B13-X00-M00(C00)-D01]

30 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10 -X00-M00(C00)-D01]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,35 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,50-2,60 (m, 4 H) 2,86 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 4,33 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,90 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 7,71 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 8,34 (s, <sup>1</sup>H) 9,27 (s ancho, 1H) 14,22 (s ancho, 1 H). 8-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M00(C00)-D01]

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, 3 H, J 7,2 Hz) 2,78 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,31 (q, 2 H, J 7,2 Hz) 6,64 (m, 2 H) 8,19 (s ancho, 1 H);

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M03(C00)-D01]

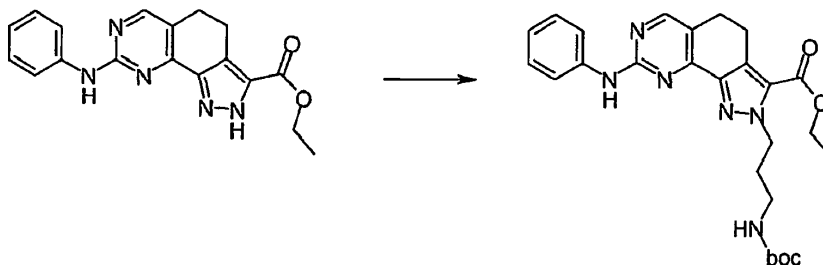
40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,40-2,50 (m, 4 H) 2,73 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 4,35 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,70 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,33 (s ancho, 1 H) 9,30 (s ancho, 1 H) 14,13 (s ancho, 1 H);

8-amino-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M03(C00)-D01]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (m, 9 H) 2,66 (s, 2 H) 4,22 - 4,42 (m, 2 H) 6,36 (d, 2 H) 8,19 (d, 1 H) 14,11 (d, 1 H);

8-anilino-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M03(C00)-D01].

Etapas 6. 8-anilino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-dihidro-2 H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo



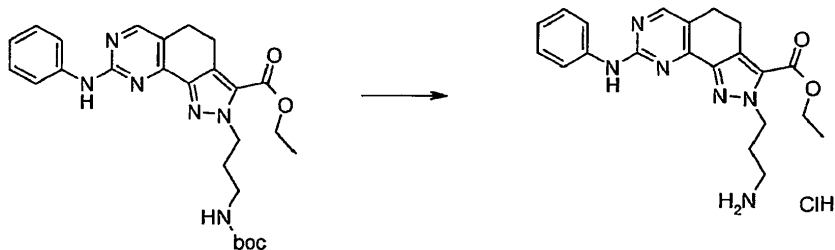
- 5 Se disolvieron 500 mg de 8-anilino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (1,5 mmol) en 10 mL de dimetilformamida seca y se añadieron 1,63 mL de terc-butóxido de litio 1 M en tetrahidrofurano a la disolución enfriada. Después de 30 minutos bajo agitación a 0°C se añadió gota a gota una disolución de 432 mg de bromuro de terc-butoxicarbonilaminopropilo en 8 mL de tetrahidrofurano seco. Después de una noche a temperatura ambiente se vertió la mezcla en una disolución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo con diclorometano. Después la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente, dando un aceite que se trató según la siguiente etapa 7, sin ninguna purificación adicional.

De manera análoga, se pueden preparar los siguientes compuestos

- 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-8-1[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo
- 15 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo
- 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo
- 8-amino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-dihidro-2 H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;
- 20 8-amino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,4-dimetil-0,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;
- 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;
- 25 8-anilino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo.
- Siguiendo el método anterior, pero empleando bromuro de terc-butoxicarbonilaminoetilo, se prepararon los siguientes compuestos:
- 8-anilino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,5-dihidro-2 H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;
- 30 2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato de etilo
- 2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo
- 2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo
- 35 8-amino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,5-dihidro-2 H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 1,36 (t, 3 H, J 7,2 Hz) 2,74 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,33 (q, 2 H, J 7,2 Hz) 4,57 (t, 2 H) 6,50 (m, 2 H) 6,87 (t, 1 H) 8,15 (s ancho, 1 H);
- 8-amino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;
- 40 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-anilino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo.

Etapa 7. hidrocloreto de 2-(3-aminopropil)-8-anilino-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M04(C13)-D01]



5

Se disolvió el producto bruto de la etapa previa 6 en 20 mL de dioxano y se añadieron 8 mL de HCl al 37%. Después de 6 horas bajo agitación a temperatura ambiente se retiró el disolvente a vacío, el residuo se trituró con etanol y el producto se recogió por filtración (80 % de rendimiento).

Trabajando según el método anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

10 B04-X00-M04(C12)-D01

B00-X00-M04(C12)-D01

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,37 (t, 3 H, J 7,2 Hz) 2,85 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 3,50 (m, 2 H) 4,37 (q, 2 H, J 7,2 Hz) 4,84 (t, 2 H) 7,47 (m, 1 H) 8,08 (m, 3 H) 8,29 (s, 1 H);

B12-X00-M04(C12)-D01

15 B13-X00-M04(C12)-D01

B10-X00-M04(C12)-D01

B12-X00-M04(C13)-D01

B13-X00-M04(C13)-D01

B10-X00-M04(C13)-D01

20 Hidrocloreto de 8-amino-2-(3-aminopropil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B00-X00-M04(C13)-D01;

Hidrocloreto de 8-amino-2-(3-aminopropil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B00-X00-M09(C13)-D01;

25 Hidrocloreto de 2-(3-aminopropil)-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B10-X00-M09(C13)-D01;

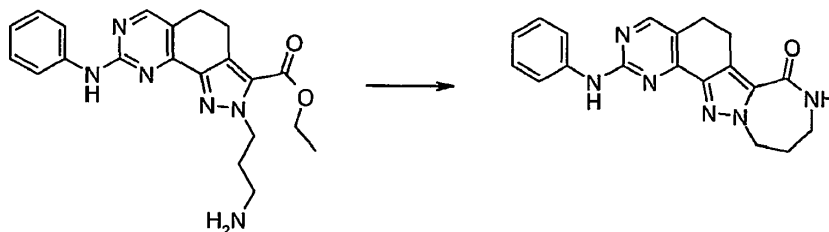
Hidrocloreto de 8-anilino-2-(3-aminopropil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B04-X00-M09(C13)-D01;

Hidrocloreto de 8-amino-2-(3-aminoetil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B00-X00-M09(C12)-D01;

30 Hidrocloreto de 2-(3-aminoetil)-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B10-X00-M09(C12)-D01;

Hidrocloreto de 8-anilino-2-(3-aminoetil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B04-X00-M09(C12)-D01.

Etapa 8. 2-anilino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B04-X00-M06]



Se disolvieron 185 mg (0,43 mmol) de hidrocloreto de 2-(3-aminopropil)-8-anilino-4,5-dihidro-2 H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en 10 mL de metanol y se añadieron 400 mg de carbonato de cesio. Después de 3 horas bajo agitación a temperatura ambiente se retiró el disolvente a presión reducida. Después se añadió agua al residuo y el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua y acetona para dar 100 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,18 (ddd, J 13,02, 6,65, 6,55 Hz, 2 H) 2,88 (m, 4 H) 3,21 (q, J 5,89 Hz, 2 H) 4,50 (t, J 6,77 Hz, 2 H) 6,93 (t, J 7,32 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J 8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,85 (d, J 7,68 Hz, 2 H) 8,27 (t, J 5,18 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H)

Trabajando según este método, se prepararon los siguientes compuestos:

2-anilino-5,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B04-X00-M05]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,92 (m, 4 H) 3,65 (m, 2 H) 4,41 (m, 2 H) 6,93 (m, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,85 (m, 2 H) 8,26 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H);

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B12-X00-M05]

2-[[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B13-X00-M05]

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B10-X00-M05]

2-amino-5,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B00-X00-M05]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,74 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,60 - 3,68 (m, 2 H) 4,29 - 4,42 (m, 2 H) 6,48 (s, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 1 H);

2-amino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B00-X00-M06]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,18 (ddd, J 13,02, 6,65, 6,55 Hz, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 3,21 (q, J 5,89 Hz, 2 H) 4,50 (t, J 6,77 Hz, 2 H) 6,48 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,23 (m, 1 H);

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B 12-X00-M06]

2-[[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B13-X00-M06]

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B10-X00-M06]

2-amino-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B00-X00-M07];

2-anilino-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B04-X00-M07];

2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B10-X00-M07]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,92 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 3,65 (m, 2 H) 4,41 (m, 2 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,23 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H);

2-amino-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-pentahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B00-X00-M08];

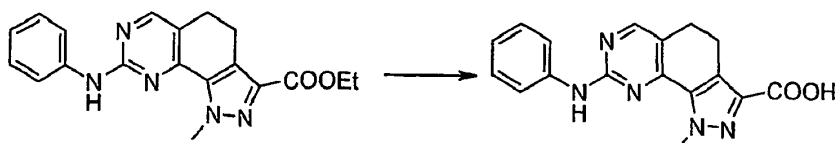
2-anilino-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-pentahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B04-X00-M08];

2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-pentahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B10-X00-M08]

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (s, 6 H) 2,18 (ddd, J 13,02, 6,65, 6,55 Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,92 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 3,21 (q, J 5,89 Hz, 2 H) 4,50 (t, J 6,77 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,27 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H).

Ejemplo 50

ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B04-X00-M00(C01)-D02]



- 10 Se disolvieron 0,63 g (1,80 mmol) de 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en 100 mL de una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua 8/1/1 y se añadieron 0,19 g (4,53 mmol) de hidróxido de litio hidrato. La disolución se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Después se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añadió HCl 1 N hasta pH neutro. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió por filtración (87% de rendimiento).

- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,85 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,35, 1,07 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J 8,47, 7,50 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,60, 0,91 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 12,68 (s, 1 H)

Trabajando según el mismo procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:

B00-X00-M00(C01)-D02

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,48 y 3,64 (2t, J 7,25 Hz, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 8,04 (s ancho, 2 H) 8,46 (s ancho, 1 H);

B09-X00-M00(C03)-D02

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$  Hz) 6,49 (m, 1 H) 7,07 (m, 2 H) 7,94 (s ancho, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,35 (s ancho, 1 H);

B09-X00- M04(C03)-D02

- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,80 (s, 9 H) 1,62 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 3,13 (m, 4 H) 4,86 (m, 2 H) 6,58 (m, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,20 (s ancho, 1 H);

B10-X00-M00(C01)-D02

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,89 (s, 3 H) 2,74 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,93 (m, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 9,28 (s ancho, 1 H);

- 30 B103-X00-M00(C01)-D02

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,09 (m, 4 H) 2,83 (m, 5 H) 2,97 (t, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,02 (m, 2 H) 7,61 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H);

B09-X00-M00(C01)-D02

- 35  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,81 (m, 5 H) 2,93 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,71 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 6,64 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H);

B04-X04-M00(C01)-D02

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,89 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 7,51 (m, 3 H) 7,67 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 12,81 (s ancho, 1 H);

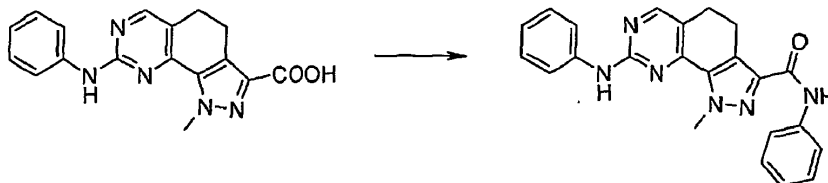
B05-X06-M00(C01)-D02

- 40  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,92 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 4,26 (s, 3 H) 7,23 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 12,82 (s ancho, 1 H);

B10-X00-M04(C15)-D02  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,60 (m, 5 H) 2,89 (m, 2 H) 3,04 (m, 4 H) 3,33 (m, 4 H) 6,31 (s, 2 H) 6,78 (d, 2 H) 7,39 (m, 3 H) 7,47 (m, 2 H) 7,63 (m, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 13,55 (s, 1 H).

Ejemplo 51

- 5 8-anilino-1-metil-N-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D20]



- 10 Se disolvieron 45 mg (0,14 mmol) de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico en 7 mL de dimetilformamida y se añadieron 145,6 mg (0,28 mmol) de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP); Después se añadieron 0,12 mL (0,70 mmol) de N,N-diisopropil-N-etilamina y 0,08 mL (0,70 mmol) de anilina. Después de 6 horas se retiró el disolvente, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a sequedad. El producto cristalizó a partir de metanol (60% de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,88 (m, 2 H) 3,07 (m, 2 H) 4,43 (s, 3 H) 6,97-7,85 (6m, 10 H) 8,45 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

- 15 Trabajando de manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XIII

B04-X00-M00(C01)-D04	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,72 (d, $J=4,76$ Hz, 3 H) 2,79 (t, $J=7,68$ Hz, 2 H) 2,97 (t, $J=7,68$ Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (t, $J=7,38$ Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,68 (d, $J=7,56$ Hz, 2 H) 8,06 (q, $J=4,35$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D08	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1,89 (m, 4 H) 2,83 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,49 (t, $J$ 6,77 Hz, 2 H) 3,83 (t, $J$ 6,58 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,97 (t, $J$ 7,32 Hz, 1 H) 7,31 (dd, $J$ 8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,73 (d, $J$ 7,44 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D09	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,65 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 4,43 (d, $J$ 6,34 Hz, 2 H) 6,97 (t, $J$ 7,32 Hz, 1 H) 7,31 (m, 7 H) 7,72 (d, $J$ 7,5 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,71 (t, $J$ 6,4 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D10	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,65-3,5 (m, 15 H) 4,35 (s, 3 H) 6,98 (t, $J$ 7,4 Hz, 1 H) 7,32 (dd, $J$ 8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,73 (d, $J$ 7,5 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 0,88 (d, $J$ 6,71 Hz, 6 H) 1,86 (m, 1 H) 2,83 (dd, $J$ 8,05, 7,19 Hz, 2 H) 3,00 (t, $J$ 7,74 Hz, 2 H) 3,07 (t, $J$ 6,58 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,97 (tt, $J$ 7,32, 1,10 Hz, 1 H) 7,31 (dd, $J$ 8,47, 7,50 Hz, 2 H) 7,72 (dd, $J$ 8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,09 (t, $J$ 6,16 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D12	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,83 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,43 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 6,98 (m, 1 H) 7,31 (dd, $J$ 8,41, 7,44 Hz, 2 H) 7,72 (dd, $J$ 8,66, 0,98 Hz, 2 H) 7,99 (t, $J$ 5,49 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D13	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1,16 (m, 6 H) 1,83 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 2,9-3,5 (m, 8 H) 4,36 (s, 3 H) 6,97 (m, 1 H) 7,31 (m, 2 H) 7,72 (dd, $J$ 8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,09 (t, $J$ 6,16 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D14	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1,54 (m, 4 H) 1,70 (m, 2 H) 1,85 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 3,0 (m, 2 H) 4,21 (m, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 6,97 (t, $J$ 7,32 Hz, 1 H) 7,31 (dd, $J$ 8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,73 (d, $J$ 7,44 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D15	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,65 (s, 3 H) 2,83 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 3,06 (m, 8 H) 4,42 (s, 3 H) 6,75 (m, 1 H) 6,99 (t, $J$ 7,32 Hz, 1 H) 7,20 (t, $J$ 8,05 Hz, 1 H) 7,32 (m, 3 H) 7,55 (s ancho, 1 H) 7,72 (dd, $J$ 8,66, 0,98 Hz, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 9,91

ES 2 436 524 T3

	(s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,84 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (d, J 6,10 Hz, 2 H) 6,25 (dd, J 3,17, 0,85 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J 3,17, 1,83 Hz, 1 H) 6,97 (m, 1 H) 7,31 (dd, J 8,54, 7,44 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J 1,83, 0,85 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J 8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,54 (t, J 6,04 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D17	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,7 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 3,2-3,7 (m, 12 H) 4,35 (s, 3 H) 6,98 (m, 1 H) 7,32 (dd, J 8,54, 7,44 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,38 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D04]	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,94 (d, J=10,73 Hz, 2 H) 2,11 - 2,31 (m, 4 H) 2,70 (t, J=7,93 Hz, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,86 - 3,02 (m, J=7,56, 7,56 Hz, 4 H) 3,55 (s, 2 H) 5,50 - 5,62 (m, 1 H) 6,51 (s, 2 H) 7,19 - 7,39 (m, 5 H) 7,93 - 8,04 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C01)-D18	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 (m, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 4,40 (s, 3 H) 6,61 (s ancho, 2 H) 7,18 (m, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,18 (m, 1 H) 8,22 (m, 1 H) 8,37 (m, 1 H) 9,46 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C01)-D27	
B04-X00-M04(C01)-D27	
B04-X00-M00(C21)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,93 (d, J=9,76 Hz, 2 H) 2,00 - 2,10 (m, 2 H) 2,13 - 2,28 (m, 2 H) 2,81 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 2,88 (d, J=11,22 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 4,42 - 4,50 (m, J=6,46 Hz, 2 H) 5,49 - 5,62 (m, 1 H) 6,99 - 7,40 (m, 13 H) 7,61 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,68 (t, J=6,16 Hz, 1 H) 9,44 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,85 (m, 4 H) 3,01 (m, 2 H) 3,49 (m, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,97 (m, 1 H) 7,31 (m, 7 H) 7,72 (dd, J 8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,18 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,81 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,85 (d, J=4,39 Hz, 3 H) 2,94 - 3,07 (m, 4 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,51 (d, J=11,83 Hz, 2 H) 3,73 (d, J=13,66 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,99 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,08 (q, J=4,67 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,55 (m, 4 H) 2,80 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,10 (m, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,44 (d, J 6,34 Hz, 2 H) 6,92 (d, J 9,02 Hz, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,32 (m, 4 H) 7,72 (d, J 7,5 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, J 6,4 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D21	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,80 (t, 2 H), 2,99 (t, 2 H), 3,09 (s ancho, 4 H), 3,34 (m, 4 H), 4,34 (s, 3 H), 4,40 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 7,15 (t, 2 H), 7,37, (t, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,74 (t, 1 H), 9,26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,80 (t, 2 H), 2,99 (t, 2 H), 3,09 (s ancho, 4 H), 3,34 (m, 4 H), 3,74, (s, 3 H), 4,33 (d+s, 5 H), 6,90 (t, 4 H), 7,25 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,60 (t, 1 H), 9,26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D23	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,52 (m, 4 H), 2,80 (t, 2 H), 2,99 (t, 2 H), 3,09 (s ancho, 4 H), 4,35 (s, 3 H), 4,50 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 7,55 (m, 4 H), 7,69 (d, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,87 (t, 1 H), 9,26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,50 (d, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,47 (m, 4 H), 2,78 (t, 2 H), 2,96 (t, 2 H), 3,08 (m, 4 H), 4,35 (s, 3 H), 5,15 (m, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 7,33 (t, 2 H), 7,42 (m, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 9,25 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C <sub>1</sub> 9)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 3,12 (m, 4 H) 5,44 (m, 1 H) 6,95 (m, 2 H) 7,38 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H).



## ES 2 436 524 T3

B10-X00-M00(C01)-D40	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 3 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (d, 2 H) 6,93 (d, 2 H) 7,07 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,18 (m, 1 H) 7,37 (m, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (m, 1 H) 8,79 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,95 (m, 15 H) 4,33 (s, 3 H) 4,43 (d, J=5,97 Hz, 2 H) 6,25 (dd, J=3,17, 0,85 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J=3,23, 1,89 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J=1,83, 0,85 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,52 (t, J=6,16 Hz, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 12 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,59 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,92 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,99 (t, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,64 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,13 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,94 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,54 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,49 (d, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,78 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D50	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,60 (s, 3 H) 4,32 (s, 3 H) 4,39 (d, 2 H) 5,89 (m, 1 H) 5,97 (m, 1 H) 6,64 (m, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 8,26 (t, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,82 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 4,46 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,33 (d, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,52 (d, 2 H) 8,88 (t, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D45	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 6,93 (d, 2 H) 7,38 (m, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 7,72 (m, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,46 (m, 1 H) 8,55 (m, 1 H) 8,83 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D34	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,28 (m, 3 H) 2,53 (m, 4 H) 2,78 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 3,74 (m, 2 H) 4,37 (m, 3 H) 5,00 (t, 1 H) 5,03 (m, 1 H) 6,92 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 7,54 (m, 2 H) 8,27 (d, 1 H) 8,34 (m, 1 H) 9,26 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D60	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,74 (m, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 5,01 (m, 2 H) 6,92 (d, 2 H) 7,30 (m, 5 H) 7,53 (d, 2 H) 8,27 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D42	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (s, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,39 (d, 2 H) 6,93 (d, 2 H) 7,18 (m, 1 H) 7,37 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,81 (t, 1 H) 9,26 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D41	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,89 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,87 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,77 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,88 (td, J=8,75, 6,40 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,33 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D54	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,52 (m, 10 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,08 (m, 4 H) 3,59 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,16 (m, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 4,30 (d, J=5,97 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 5,94 (s, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,23 (t, J=5,97 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)

ES 2 436 524 T3

B10-X00-M00(C01)-D49	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 4,58 (d, J=6,22 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 6,96 (dd, J=5,06, 3,48 Hz, 1 H) 7,01 (dd, J=3,41, 1,10 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J=5,06, 1,28 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,74 (t, J=6,22 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D68	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,89 (t, J=7,26 Hz, 3 H) 1,86 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,78 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,88 (m, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,83 (m, 4 H) 2,90 (m, 3 H) 3,09 (m, 4 H) 3,18 (s, 3 H) 4,30 (d, J=17,68 Hz, 6 H) 4,69 (s, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,91 (m, J=9,02 Hz, 2 H) 7,29 (m, 5 H) 7,52 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D53	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,50 (d, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,13 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,41 (d, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,51 (m, 2 H) 8,66 (d, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,50 (m, 4 H) 2,79 (t, 2 H) 2,92 (t, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 6,94 (d, 2 H) 7,22 (m, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D57	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,81 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 4,92 (d, 2 H) 6,92 (d, 2 H) 7,57 (m, 6 H) 7,85 (m, 1 H) 7,96 (m, 1 H) 8,24 (m, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,32 (d, J=5,85 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 5,98 (s, 2 H) 6,80 (dd, J=7,93, 1,59 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=8,05 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,63 (t, J=6,40 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D37	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,49 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,15 (t, J=8,96 Hz, 2 H) 7,46 (dd, J=8,54, 5,61 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,49 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D74	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,92 (m, 2 H) 1,18 (m, 4 H) 1,67 (m, 5 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,79 (t, 2 H) 2,98 (t, 2 H) 3,08 (m, 6 H) 4,33 (s, 3 H) 6,92 (d, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,05 (t, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,68 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,52 (m, 8 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,33 (m, 3 H) 7,41 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,79 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,53 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,38 (m, 1 H) 7,47 (m, 2 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 8,12 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,53 (m, 10 H) 2,80 (t, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,10 (m, 4 H) 3,58 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,18 (m, 1 H) 6,94 (d, 2 H) 7,26 (m, 1 H) 7,35 (m, 2 H) 7,44 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 6,36 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,28 (m, 2 H) 7,36 (t, J=7,50 Hz, 4 H) 7,41 (m, 4 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,70 (d, J=8,90 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D75	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (m, 11 H) 1,12 (d, J=6,83 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,82 (m, 1 H) 4,33

## ES 2 436 524 T3

	(s, 3 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,65 (d, J=9,27 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D46	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,50 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,30 (s, 3 H) 3,60 (dd, J=9,94, 5,18 Hz, 1 H) 3,78 (dd, J=10,00, 7,93 Hz, 1 H) 4,37 (s, 3 H) 5,23 (m, 1 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,30 (m, 3 H) 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D56	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,68 (m, 6 H) 2,04 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,28 (m, 5 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D69	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,86 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,77 (m, 2 H) 2,83 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 5,20 (m, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,16 (m, 4 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,14 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D63	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,15 (t, J=8,66 Hz, 2 H) 4,33 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 4,50 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 6,69 (d, J=8,17 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,05 (dd, J=8,11, 1,89 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,56 (t, J=6,34 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,60 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,93 (m, 4 H) 3,08 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 5,52 (q, J=8,17 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,24 (m, 4 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,27 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,28 (m, 4 H) 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,79 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 6,93 (d, 2 H) 7,16 (m, 1 H) 7,25 (m, J=10,00 Hz, 4 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D66	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,67 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,50 (m, 4 H) 2,76 (t, 2 H) 2,88 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 6,93 (d, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,48 (m, 2 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D55	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,48 (d, 2 H) 6,93 (d, 2 H) 7,18 (m, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,68 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 4,34 (s, 3 H) 4,39 (d, 2 H) 6,83 (m, 1 H) 6,90 (m, 4 H) 7,24 (t, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,67 (t, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D48	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,35 (s, 3 H) 4,41 (d, 2 H) 6,92 (m, 3 H) 7,01 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,38 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D77	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,12 (t, J=7,56 Hz, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 2,55 (m, 4 H) 2,56 (q, J=7,68 Hz, 4 H) 2,83 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,11 (m, 4 H) 4,40 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,14 (d, J=7,68 Hz, 2 H) 7,22 (dd, J=8,29, 6,83 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,73 (s, 6 H) 4,34 (s, 3 H) 4,36 (d, J=6,71 Hz, 2 H) 6,38 (t, J=2,32 Hz, 1 H) 6,50 (d, J=2,19 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,64 (t, J=6,28 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,84 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,05 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,41 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,10 (tt, J=7,39, 1.14 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=8,29, 7.56 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,83 (dd,

ES 2 436 524 T3

	J=8,66, 1,10 Hz, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D36	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,49 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 10 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,12 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,34 (m, 2 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D70	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,79 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,35 (m, 4 H) 3,65 (dd, 1 H) 3,90 (dd, 1 H) 4,37 (s, 3 H) 5,25 (m, 1 H) 6,92 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,29 (m, 1 H) 7,37 (m, 2 H) 7,47 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,82 (d, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D73	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,81 (m, 4 H) 3,11 (m, 6 H) 3,34 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 4,52 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H) 5,44 (d, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,22 (m, 3 H) 7,53 (d, 2 H) 7,70 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D165	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,74 (t, 2 H) 2,87 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,35 (m, 8 H) 4,34 (s, 3 H) 6,92 (d, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,43 (m, 4 H) 7,52 (d, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D144	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,81 (s, 3 H) 2,24 (m, 7 H) 2,47 (m, 4 H) 2,78 (m, 6 H) 3,08 (m, 4 H) 3,46 (m, 2 H) 3,55 (m, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 6,93 (d, 2 H) 7,21 (m, 1 H) 7,35 (m, 4 H) 7,54 (d, 2 H) 8,35 (m, 2 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D164	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,55 (m, 8 H) 4,34 (s, 3 H) 6,00 (d, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,34 (m, 1 H) 7,43 (m, 4 H) 7,52 (d, 2 H) 8,24 (d, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,53 (m, 4 H) 2,83 (m, 2 H) 3,00 (m, 6 H) 4,36 (s, 3 H) 4,44 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 7,01 (dd, J=9,94, 8,96 Hz, 1 H) 7,27 (m, 5 H) 7,37 (dd, J=8,29, 2,19 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=15,36, 2,44 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,71 (t, J=6,34 Hz, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D21	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,54 (m, 4 H) 2,82 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (m, 6 H) 4,36 (s, 3 H) 4,41 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 7,01 (dd, J=9,94, 8,96 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=8,96 Hz, 2 H) 7,37 (m, 3 H) 7,67 (dd, J=15,43, 2,38 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,75 (t, J=6,28 Hz, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,08 (s, 9 H) 2,71 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 6,91 (d, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,51 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,07 (s, 9 H) 2,71 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,42 (d, 2 H) 6,91 (d, 2 H) 7,34 (m, 5 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, 1 H) 9,24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,08 (s, 9 H) 2,69 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 6,92 (d, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 7,54 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,86 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,08 (s, 9 H) 1,70 (s, 6 H) 2,69 (m, 4 H) 2,77 (t, 2 H) 2,90 (t, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 6,92 (d, 2 H) 7,20 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,51 (d, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,09 (s, 9 H) 2,69 (s, 4 H) 2,79 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,86 Hz, 2 H) 3,08 (s, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,53 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 3 H) 7,47 (d, J=7,19 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,12 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,09 (s, 9 H) 2,52 (m, 4 H) 2,68 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,92 (m, 4 H) 3,07 (m, 4 H) 3,56 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,16 (m, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,51 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 9,25

## ES 2 436 524 T3

	(s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,07 (s, 9 H) 2,66 (s, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,06 (s, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 4,34 (s, 3 H) 4,40 (d, J=6,22 Hz, 2 H) 6,82 (ddd, J=8,20, 2,59, 0,91 Hz, 1 H) 6,90 (m, 4 H) 7,24 (t, J=8,05 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,67 (t, J=6,34 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,80 (t, 2 H) 3,00 (t, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,34 (m, 5 H) 7,55 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D21	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,41 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,15 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,74 (t, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,51 (d, 3 H) 2,79 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,94 (d, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,51 (m, 3 H) 2,78 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 7,24 (t, 1 H) 7,33 (t, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,55 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D42	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,90 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,40 (m, 2 H) 6,94 (m, 2 H) 7,37 (m, 3 H) 7,55 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,81 (m, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D41	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,89 (m, 3 H) 1,81 (m, 2 H) 2,78 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 4,88 (m, 1 H) 6,93 (m, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,55 (m, 2 H) 8,34 (m, 1 H) 8,37 (d, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D68	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,81 (m, 2 H) 2,78 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 4,88 (m, 1 H) 6,93 (m, 2 H) 7,33 (m, 5 H) 7,55 (m, 2 H) 8,34 (m, 1 H) 8,40 (m, 1 H) 9,27 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,51 (m, 3 H) 2,96 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 7,33 (m, 5 H) 7,55 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,27 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D40	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,91 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (m, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,18 (m, 4 H) 7,55 (d, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D34	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,96 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,74 (m, 6 H) 4,37 (s, 3 H) 5,02 (m, 2 H) 6,93 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 7,56 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,27 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,01 (m, 4 H) 3,07 (s, 4 H) 3,77 (m, 4 H) 4,38 (m, 3 H) 4,46 (m, 2 H) 6,95 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,57 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,58 (m, 2 H) 8,88 (m, 1 H) 9,31 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 2,77 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,90 (m, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,20 (m, 1 H) 7,32 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,56 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,52 (m, 5 H) 2,78 (m, 5 H) 3,05 (m, 4 H) 3,56 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 7,30 (m, 9 H) 8,34 (m, 1 H) 8,40 (m, 1 H) 9,28 (s, 1 H)

ES 2 436 524 T3

B19-X00-M00(C01)-D51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,87 (m, 4 H) 3,06 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,54 (m, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 7,42 (m, 8 H) 7,86 (m, 1 H) 8,11 (d, 1 H) 8,35 (m, 1 H) 9,28 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,69 (m, 4 H) 2,52 (s, 6 H) 2,87 (d, 4 H) 3,05 (s, 4 H) 3,76 (s, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,10 (m, 1 H) 7,30 (m, 9 H) 8,35 (m, 2 H) 9,28 (m, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,82 (t, 2 H) 3,00 (t, 2 H) 3,13 (m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 4,36 (s, 3 H) 4,40 (d, 2 H) 6,59 (m, 1 H) 6,83 (m, 1 H) 6,90 (m, 2 H) 7,14 (m, 1 H) 7,24 (m, 3 H) 8,40 (s, 1 H) 8,67 (t, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D34	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,13 (m, 4 H) 3,73 (m, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 5,00 (m, 2 H) 6,59 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,25 (m, 7 H) 8,26 (d, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (m, 4 H) 2,28 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,14 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 6,59 (m, 1 H) 6,71 (m, 1 H) 7,24 (m, 7 H) 8,40 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,70 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,83 (m, 10 H) 3,12 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 5,10 (m, 1 H) 6,58 (ddd, J=8,14,2,29,0,67 Hz, 1 H) 7,14 (t, J=7,99 Hz, 1 H) 7,24 (m, 3 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 8,35 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,81 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,14 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,53 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 6,58 (dd, J=8,11, 2,26 Hz, 1 H) 7,14 (t, J=8,05 Hz, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 3 H) 7,48 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,12 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D36	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,49 (m, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 2,49 (m, 8 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 3 H) 2,97 (m, 3 H) 3,14 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,14 (m, 1 H) 6,58 (dd, J=8,17, 1,83 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=8,11 Hz, 1 H) 7,26 (m, 3 H) 7,33 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (s, <sup>1</sup> H) 9,34 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,83 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 4,43 (d, 2 H) 7,23 (m, 3 H) 7,34 (m, 3 H) 7,65 (d, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,71 (t, 1 H) 9,50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,83 (t, 2 H) 3,00 (t, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 7,23 (d, 2 H) 7,30 (m, 2 H) 7,65 (d, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,87 (t, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,79 (t, 2 H) 2,91 (t, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 7,21 (m, 3 H) 7,32 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,64 (d, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D37	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,50 (d, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,41 (m, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 7,15 (dd, 2 H) 7,23 (d, 2 H) 7,46 (dd, 2 H) 7,64 (d, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,50 (d, 1 H) 9,49 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 5,52 (d, 1 H) 7,23 (d, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 4 H) 7,46 (m, 2 H) 7,64 (d, 2 H) 7,87 (s, 2 H) 8,12 (d, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,50 (s, <sup>1</sup> H)
B102-X00-M00(C01)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,36 (m, 4 H) 2,83 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,43 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 4,44 (d, J=6,46 Hz, 2 H) 7,25 (m, 3 H) 7,32 (m, 4 H) 7,68 (d, J=8,17 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,71 (t, J=6,28 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,52 (m, 10 H) 2,81 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,43 (s, 2 H) 3,59 (m, 8 H) 4,39 (s, 3 H) 5,18 (m, 1 H) 7,25 (m, 3 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H)

ES 2 436 524 T3

	7,66 (d, 2 H) 8,40 (m, 2 H) 9,51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 2,36 (m, 4 H) 2,79 (t, 2 H) 2,91 (t, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 7,25 (m, 3 H) 7,32 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,37 (m, 4 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,54 (d, 1 H) 7,25 (d, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,46 (m, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 7,87 (s, 2 H) 8,12 (d, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,26 (m, 4 H) 2,37 (m, 4 H) 2,82 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,44 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 7,16 (m, 1 H) 7,24 (m, 6 H) 7,66 (d, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,71 (m, 4 H) 2,36 (m, 4 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,35 (m, 6 H) 3,42 (s, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 7,25 (m, 3 H) 7,35 (m, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 8,40 (m, 2 H) 9,51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D36	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,49 (m, 6 H) 2,38 (m, 10 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 7,25 (m, 3 H) 7,33 (m, 2 H) 7,40 (m, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 8,35 (d, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,38 (m, 4 H) 2,92 (m, 4 H) 3,44 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 4,39 (m, 5 H) 6,90 (m, 4 H) 7,25 (m, 2 H) 7,57 (m, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,38 (m, 4 H) 2,90 (m, 4 H) 3,44 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,42 (s, 3 H) 5,53 (m, 1 H) 6,93 (m, 1 H) 7,47 (m, 8 H) 7,82 (m, J=39,51 Hz, 2 H) 8,12 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,55 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,09 (m, 4 H) 2,38 (m, 4 H) 2,90 (m, 4 H) 3,45 (m, 4 H) 3,59 (m, 4 H) 4,42 (s, 3 H) 6,93 (m, 1 H) 7,25 (m, 7 H) 7,57 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D34	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,38 (m, 4 H) 2,90 (m, 4 H) 3,45 (m, 2 H) 3,60 (m, 4 H) 3,73 (m, 2 H) 4,42 (m, 3 H) 5,00 (m, 2 H) 6,92 (m, 1 H) 7,32 (m, 6 H) 7,57 (m, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 8,27 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (m, 4 H) 2,38 (m, 4 H) 2,98 (m, 4 H) 3,44 (m, 2 H) 3,60 (m, 4 H) 4,40 (s, 3 H) 6,92 (m, 1 H) 7,20 (m, 6 H) 7,58 (m, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,20 (m, 2 H)
B105-X00-M00(C01)-D36	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,49 (m, 6 H) 2,52 (m, 8 H) 2,81 (m, 4 H) 3,45 (m, 2 H) 3,60 (s, 4 H) 4,42 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,25 (m, 6 H) 7,57 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,34 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,54 (m, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,71 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,40 (m, 8 H) 2,80 (t, 2 H) 2,92 (t, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,40 (s, 3 H) 6,91 (m, 1 H) 7,32 (m, 4 H) 7,42 (m, 2 H) 7,55 (m, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 7,81 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (m, 4 H) 2,20 (m, 3 H) 2,40 (m, 8 H) 2,82 (t, 2 H) 2,98 (t, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 6,90 (m, 1 H) 7,25 (m, 6 H) 7,56 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42 (m, 8 H) 2,82 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,41 (s, 3 H) 5,53 (d, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,38 (m, 3 H) 7,46 (m, 2 H) 7,56 (m, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 7,87 (s, 2 H) 8,12 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,39 (m, 8 H) 2,83 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 3,43 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,38 (s, 3 H) 4,41 (d, 2 H) 6,83 (m, 1 H) 6,90 (m, 3 H) 7,24

ES 2 436 524 T3

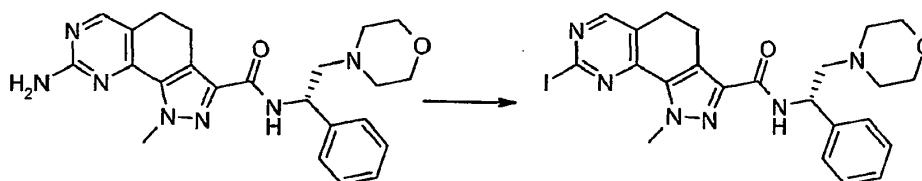
	(m, 2 H) 7,56 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,68 (t, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,74 (m, 1 H) 1,95 (m, 1 H) 2,09 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 2,82 (m, 5 H) 3,00 (t, 2 H) 3,34 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (d, 2 H) 4,65 (m, 1 H) 7,02 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (m, 4 H) 7,62 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,67 (t, 1 H) 9,39 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 1,79 (m, 2 H) 2,00 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,68 (m, 2 H) 2,78 (t, 2 H) 2,90 (t, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,42 (m, 1 H) 6,97 (d, 2 H) 7,21 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,58 (d, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D37	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,48 (d, 3 H) 1,84 (m, 2 H) 2,01 (m, 2 H) 2,79 (m, 4 H) 2,96 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (m, 1 H) 5,15 (m, 1 H) 6,97 (d, 2 H) 7,15 (m, 2 H) 7,46 (m, 2 H) 7,58 (d, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,47 (d, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,71 (m, 2 H) 1,96 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,42 (m, 2 H) 2,79 (m, 6 H) 4,36 (m, 4 H) 5,52 (d, 1 H) 6,94 (d, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,46 (m, 2 H) 7,56 (d, 2 H) 7,87 (s, 2 H) 8,11 (d, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,69 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,39 (m, 2 H) 2,80 (m, 4 H) 2,99 (t, 2 H) 4,35 (m, 4 H) 4,44 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 7,57 (d, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,85 (t, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D36	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,91 (m, 4 H) 2,20 (m, 3 H) 2,37 (m, 4 H) 2,55 (m, 4 H) 2,88 (m, J=59,63 Hz, 6 H) 4,28 (m, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 5,10 (m, 1 H) 5,35 (ninguno, 1 H) 6,93 (m, 2 H) 7,31 (m, 5 H) 7,56 (m, 2 H) 8,35 (m, 2 H) 9,32 (m, 6 H)
B103-X00-M00(C01)-D39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,68 (s, 4 H) 1,91 (m, 4 H) 2,20 (m, 3 H) 2,52 (m, 8 H) 2,87 (m, J=66,33 Hz, 4 H) 3,04 (m, 2 H) 4,28 (m, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 5,08 (m, 1 H) 6,93 (m, 2 H) 7,38 (m, 7 H) 8,35 (m, 2 H) 9,32 (m, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D34	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,78 (m, J=106,57 Hz, 4 H) 2,41 (m, 7 H) 2,87 (m, J=8,16 Hz, 4 H) 3,73 (m, 2 H) 4,28 (m, 1 H) 4,36 (s, 3 H) 5,00 (m, 2 H) 6,93 (m, 2 H) 7,32 (m, 5 H) 7,56 (m, 2 H) 8,26 (m, 1 H) 8,36 (m, 1 H) 9,32 (m, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,28 (m, 4 H) 1,79 (m, J=107,43 Hz, 4 H) 2,43 (m, 7 H) 2,88 (m, J=66,33 Hz, 4 H) 4,29 (m, 1 H) 4,34 (m, 3 H) 6,93 (m, 2 H) 7,22 (m, 5 H) 7,56 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,86 (m, 1 H) 9,32 (m, 1 H)
B00-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,52 (m, 6 H) 2,71 (t, 2 H) 2,90 (t, 2 H) 3,57 (m, 4 H) 4,36 (m, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,55 (s, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,36 (d, 1 H).
B00-X00-M00(C01)-D44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,71 (t, 2 H) 2,94 (t, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (d, 2 H) 6,56 (s, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,82 (t, 1 H).
B113-X00-M00(C01)-D44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,83 (t, 2 H) 3,00 (t, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 7,16 (m, 2 H) 7,30 (m, 2 H) 7,71 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,87 (t, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B112-X00-M00(C01)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,84 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,44 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 7,26 (m, 5 H) 7,36 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,76 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 8,72 (t, J=6,40 Hz, 1 H) 9,68 (s, 1 H)
B04-X04-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,87 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 7,25 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,51 (m, 3 H) 7,66 (m, 2 H) 8,55 (s, 1 H)
B10-X00-M04(C15)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,85 (m, 6 H) 3,05 (m, 4 H) 3,33 (m, 5 H) 6,28 (s, 2 H) 6,80 (d, 2 H) 7,33 (s, 2 H) 7,47 (m, 7 H) 7,63 (d, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)



B09-X00-M04(C03)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,79 (m, 9 H) 1,64 (t, 2 H) 2,86 (m, 15 H) 4,84 (t, 2 H) 6,67 (m, 1 H) 7,21 (m, 3 H) 7,39 (s, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-x00-M00(C14)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,13 (t, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,61 (q, 2 H) 2,84 (t, 2 H) 3,03 (m, 6 H) 6,16 (s, 2 H) 6,75 (d, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,29 (br, s, 2 H) 7,36 (d, 2 H) 7,45 (s ancho, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C14)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,12 (t, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,60 (q, 2 H) 2,85 (t, 2 H) 3,02 (m, 6 H) 4,41 (d, 2 H) 6,18 (s, 2 H) 6,74 (d, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,31 (m, 4 H) 7,37 (d, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,69 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,23 (s, 3 H) 6,96 (m, 3 H) 7,22 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H)
B36-X00-M00(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 5,95 (s, 2 H) 6,84 (d, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,34 (d, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)

## Ejemplo 52

8-yodo-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

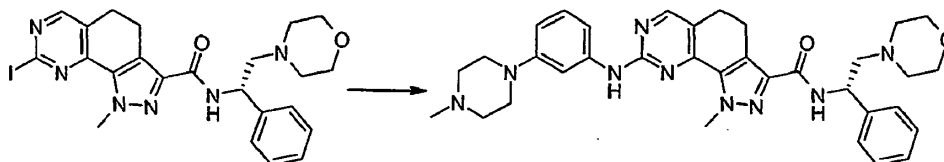


- 5 A una suspensión bien agitada y caliente de 8-amino-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (3 g, 6,92 mmol) en dimetoxietano (240 mL), mantenida en una atmósfera inerte de argón, se añadieron yoduro de cesio (2,16 g, 8,3 mmol), yodo bisublimado (870 mg, 3,46 mmol), yoduro de cobre (460 mg, 2,42 mmol) y nitrito de isopentilo (1,71 mL, 1,5 g, 12,46 mmol), en secuencia. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 65-70°C durante 18 horas. Después de enfriar en un baño de hielo-agua, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con hidróxido de amonio al 30% (50 mL), tiosulfato de sodio (100 mL), salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5) y se aislaron 1,48 g del compuesto del título (40% de rendimiento).

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,52 (m, 6 H) 2,89 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 8,47 (s, 1 H)

## Ejemplo 53

1-metil-8-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B09-X00-M00(C01)-D38]



- 20 Se cargaron acetato de paladio [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (10 mg, 0,022 mmol, 10%), (±)-BINAP (14 mg, 0,022 mmol, 10%) y dimetilformamida (4 mL) en un matraz de fondo redondo inundado con argón. La mezcla se agitó en la atmósfera de argón durante 30 minutos. Después, se añadieron 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina (84 mg, 0,44 mmol), 8-yodo-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol), carbonato de potasio (670 mg, 4,85 mmol) y dimetilformamida (1,5 mL). La mezcla resultante se calentó a 80°C en un baño de aceite en atmósfera de argón con buena agitación durante 1,5 horas.

Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró

a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5) para proporcionar 40 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título.

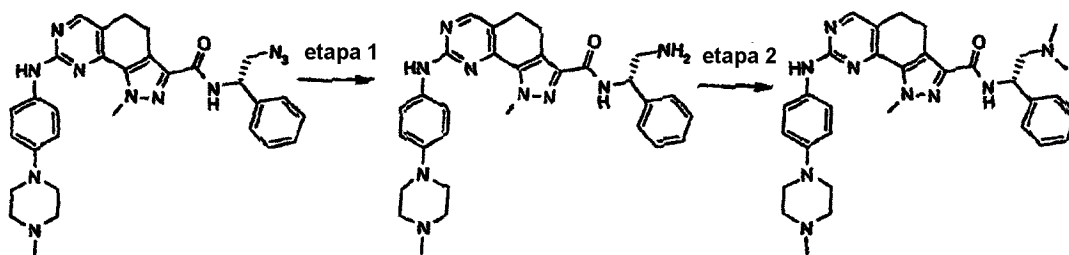
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 8 H) 2,80 (t, 2 H) 2,94 (m, 4 H) 3,13 (m, 4 H) 3,56 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,16 (m, 1 H) 6,59 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 8,39 (m, 2 H) 9,33 (s, 1 H).

Trabajando de manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XIV

B107-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,52 (m, 6 H) 2,80 (t, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,57 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,18 (m, 1 H) 6,60 (m, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 7,42 (m, 6 H) 8,40 (m, 2 H) 9,35 (s, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,52 (m, 10 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,34 (m, 10 H) 4,41 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 6,93 (m, 1 H) 7,34 (m, 4 H) 7,42 (m, 2 H) 7,58 (m, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 8,41 (m, 2 H) 9,54 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,66 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,21 (m, 5 H) 2,52 (m, 4 H) 2,65 (m, 2 H) 2,79 (t, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,56 (m, 4 H) 4,29 (m, 1 H) 4,36 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,56 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 9,32 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,52 (m, 8 H) 2,80 (t, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,33 (m, 6 H) 3,56 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 7,23 (m, 3 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,65 (d, 2 H) 8,40 (m, 2 H) 9,50 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,42 (m, 13 H) 2,81 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,95 (m, 3 H) 3,44 (s, 2 H) 3,57 (m, 4 H) 4,41 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 6,90 (d, J=7,56 Hz, 1 H) 7,24 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 7,33 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,57 (dd, J=8,29, 0,98 Hz, 1 H) 7,76 (t, J=1,95 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B110-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,45 (m, 6 H) 2,73 (m, 16 H) 3,57 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,70 (s, 2 H) 8,42 (m, 2 H) 9,55 (s, 1 H)
B106-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,74 (m, 2 H) 1,98 (m, 2 H) 2,52 (m, 7 H) 2,81 (m, 8 H) 3,56 (m, 4 H) 4,41 (m, 4 H) 5,17 (m, 1 H) 6,60 (m, 1 H) 7,26 (m, 5 H) 7,44 (m, 3 H) 8,42 (m, 2 H) 9,50 (s, 1 H)
B111-X00-M00(C01)-D38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 2,46 (m, 5 H) 2,80 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,93 (m, 3 H) 3,56 (q, 4 H) 4,03 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 5,16 (m, 1 H) 6,20 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,24 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 7,33 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 7,42 (m, 3 H) 8,36 (s, 1 H) 8,41 (d, J=6,95 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H)

## Ejemplo 54



Etapa 1. N-[(1S)-2-amino-1-feniletíl]-1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00(C01)-D71]

A una disolución de 129 mg (0,228 mmol) de N-[(1S)-2-amino-1-feniletíl]-1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en 16 mL de metanol, se añadieron 65 mg (1,2 mmol) de NH<sub>4</sub>Cl disuelto en 3,2 mL de agua y 39 mg de hierro (0,7 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante una noche. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. Después de la retirada del metanol, se añadió en porciones Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido a la fase acuosa hasta pH 10 y después el producto se extrajo con diclorometano. La cromatografía de desarrollo rápido del producto bruto (eluyente diclorometano/metanol 95/5) dio 94 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,96 (m, 3 H) 3,08 (m, 5 H) 4,37 (s, 3 H) 5,01 (m, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,31 (m, 5 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,54 (d, J=8,17 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

Trabajando según el método anterior se preparó el siguiente compuesto:

B10-X00-M03(C01)-D71

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 (s, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 - 2,49 (m, 4 H) 2,62 - 2,72 (m, 2 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 3,06 - 3,10 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,01 (td, J=8,20, 5,67 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,38 - 7,41 (m, 2 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,65 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

Etapa 2. N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00(C01)-D72]

A una disolución de 50 mg (0,091 mmol) de N-[(1S)-2-amino-1-feniletíl]-1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en metanol (5 mL), se añadieron 0,027 mL de formaldehído (disolución acuosa al 40 %, 0,364 mmol) y ácido acético (0,02 mL). Después de 30 minutos, se añadieron 77 mg (0,364 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó la mezcla durante 5 horas. El disolvente se retiró a vacío, el producto bruto se disolvió en agua y se añadió en porciones Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta pH básico. El producto se extrajo con diclorometano como único compuesto (34 mg, 66 % de rendimiento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,26 (s, 9 H) 2,52 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,34 (m, 2 H) 9,26 (s, 1 H).

Trabajando de manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-[(1S)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1-feniletíl]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00(C01)-D145]

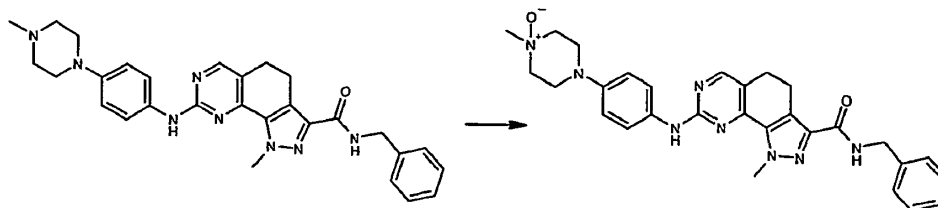
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,76 (m, 4 H) 2,73 (m, 24 H) 4,39 (s, 3 H) 5,34 (m, 1 H) 6,98 (d, 2 H) 7,30 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,57 (d, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,33 (s ancho, 1 H)

B10-X00-M03(C01)-D72

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 (s, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 2,24 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,67 (m, 2 H) 2,80 (m, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 5,12 (td, J=8,20, 5,67 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,45 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)

Ejemplo 55

N-bencil-1-metil-8-[[4-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



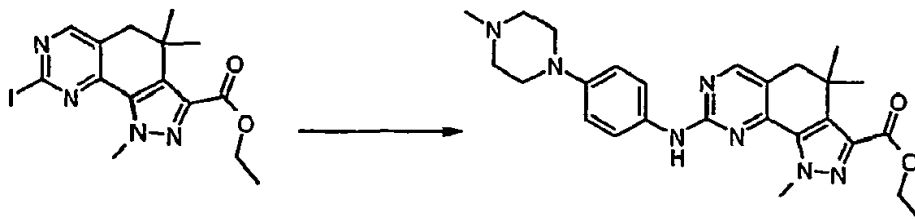
A una disolución de 39,4 mg (0,0774 mmol) de N-bencil-1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida, se añadieron 17,4 mg (0,0774 mg) de ácido 3-clorobencenocarboxílico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 45 minutos se añadió una

disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se retiró el disolvente. Un tratamiento con metanol y filtración proporcionaron 26,6 mg del compuesto del título (66 % de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,81 (t,  $J=7,74$  Hz, 2 H) 3,00 (t,  $J=7,62$  Hz, 2 H) 3,37 (m, 8 H) 3,15 (s, 3 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (d,  $J=6,34$  Hz, 2 H) 6,98 (d,  $J=9,15$  Hz, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 4 H) 7,57 (d,  $J=9,15$  Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,70 (t,  $J=6,34$  Hz, 1 H) 9,30 (s, 1 H).

## Ejemplo 56

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1 H- pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M03(C01)-D01]



Se cargaron  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (762,34 mg, 3,395 mmol), ( $\pm$ )-BINAP (2,145 mg, 3,395 mmol) y dimetilformamida (250 mL) en un matraz de fondo redondo inundado con argón. La mezcla se agitó en la atmósfera de argón durante 30 minutos. Después se añadieron 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (19,493 g, 101,908 mmol), 8-yodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (14,00 g, 33,961 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (60,00 g, 434,112 mmol) y dimetilformamida (250 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó hasta  $80^\circ\text{C}$  en un baño de aceite en atmósfera de argón con buena agitación durante 3 horas.

Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró por filtración con succión lavando con diclorometano y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 94:6) para proporcionar 11,60 g (rendimiento 72%) del compuesto del título puro.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,32 (q,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,91 (d,  $J=9,02$  Hz, 2 H) 7,53 (d,  $J=9,02$  Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H).

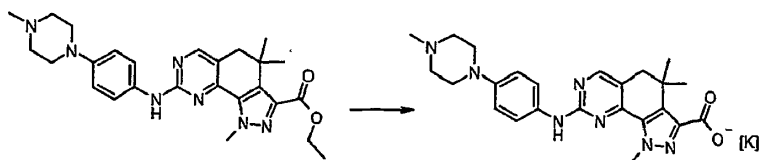
Trabajando según el método anterior se preparó el siguiente compuesto:

Tabla XV

B19-X00-M03(C01)-D01	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1,33 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,71 (s, 2 H) 3,01 - 3,08 (m, 4 H) 3,70 - 3,80 (m, 4 H) 4,32 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,93 (d, $J=9,15$ Hz, 2 H) 7,55 (d, $J=9,02$ Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,30 (s, 1 H)
----------------------	---

## Ejemplo 57

Sal de potasio del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D02]



A una suspensión de 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (11,60 g, 24,390 mmol) en etanol anhidro (450 mL), se añadió hidróxido de potasio 1,5 M en 95% de etanol (63 mL) bajo buena agitación, y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se formó un sólido, que se filtró lavando con etanol, se secó a  $40^\circ\text{C}$  a vacío para dar 11,8 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,31 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,58 (s, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,17 (s, 3 H) 6,91 (d,  $J=9,02$  Hz, 2 H) 7,54 (d,  $J=9,02$  Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H)

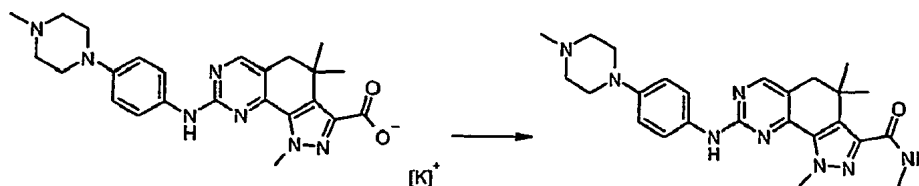
Trabajando según el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XVI

B04-X00-M03(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,73 (s, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,36, 1,13, 1,10 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J 8,47, 7,38 Hz, 2 H) 7,71 (dd, J 8,66, 0,98 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 12,84 (s, 1 H)
B12-X00-M03(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 (s, 4 H) 2,61 (s, 2 H) 2,84 (t, J 4,51 Hz, 4 H) 4,18 (s, 3 H) 7,52 (d, J 9,02 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J 8,90, 2,44 Hz, 1 H) 8,09 (d, J 2,56 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H)
B13-X00-M03(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,61 (s, 2 H) 2,94 (t, J 4,51 Hz, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 7,12 (d, J 8,90 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J 8,78, 2,56 Hz, 1 H) 7,99 (d, J 2,56 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)
B00-X00-M03(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 2,51 (s, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 6,37 (s, 2 H) 8,07 (s, 1 H)
B19-X00-M03 (C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,58 (s, 2 H) 3,01 - 3,09 (m, 4 H) 3,71 - 3,79 (m, 4 H) 4,18 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,57 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,96 (m, 6 H) 4,27 (s, 3 H) 6,99 (dd, J=10,00, 8,90 Hz, 1 H) 7,38 (ddd, J=8,87, 2,47, 0,85 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=15,49, 2,44 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)
B13-X00-M02(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,27 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,91 (s, 2 H) 2,94 (t, J 4,39 Hz, 4 H) 4,25 (s, 3 H) 7,13 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J 8,78, 2,56 Hz, 1 H) 8,00 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H)
B12-X00-M02(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,27 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 (s, 4 H) 2,84 (t, J 4,63 Hz, 4 H) 2,91 (s, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 7,52 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J 8,78, 2,32 Hz, 1 H) 8,11 (d, J 2,56 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H)
B04-X00-M02(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,92 (s, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,33, 1,10, 1,07 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J 8,41, 7,44 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,66, 0,98 Hz, 2 H) 8,52 (s, 1 H) 9,56 (s, 1 H) 12,80 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,25 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,89 (s, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 4,21 (s, 3 H) 6,89 (d, J=9,17 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,17 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H)

## Ejemplo 58

- 5 metilamida del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D04]



- 10 A una suspensión de sal de potasio de 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (9,5 g, 19,561 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano anhidro y dimetilformamida (50 mL), se añadieron metilamina 2 M en tetrahidrofurano (21,12 mL, 42,24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (5,332 g, 39,458 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (7,567 g, 39,473 mmol) en ese orden, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

ES 2 436 524 T3

La mezcla de reacción se vertió en agua (2,5 L) y se extrajo con diclorometano (4 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se desecaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol 94:6) para proporcionar 8,20 g (rendimiento 92%) del compuesto del título puro.

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,44 - 2,54 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,04 - 3,13 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,84 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H). Trabajando según el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XVII

B19-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,02 - 3,09 (m, 4 H) 3,72 - 3,79 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D25	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,50 - 2,57 (m, 4 H) 2,70 (s, 2 H) 3,04-3,13 (m, 4 H) 4,26 (d, J=5,85 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,94 (t, J=5,85 Hz, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D30	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,47 - 2,59 (m, 4 H) 2,69 (s, 2 H) 3,02 - 3,16 (m, 4 H) 3,83 (d, J=5,73 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,12 (t, J=5,67 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D162 sal trihidrocloruro	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,70 (s, 2 H) 2,85 (d, J=4,63 Hz, 3 H) 2,95 - 3,05 (m, 2 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,52 (d, J=11,46 Hz, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,74 (d, J=13,66 Hz, 2 H) 4,00 (d, J=5,97 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,99 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,54 (t, J=6,04 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,36 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,50 - 2,57 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,07 - 3,13 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H) 7,31- 7,40 (m, 2 H) 7,55 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,80 (dd, J=8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,70 (s, 2 H) 2,84 (d, J=4,15 Hz, 3 H) 3,03 (t, J=12,56 Hz, 2 H) 3,10 - 3,25 (m, 2 H) 3,36-3,55 (m, 2 H) 3,74 (d, J=13,05 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 4,45 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 7,00 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 1 H) 7,31- 7,36 (m, 4 H) 7,59 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,77 (t, J=6,34 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D34	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,23 (s, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,48 - 2,56 (m, 4 H) 2,67 (s, 2 H) 3,04 - 3,14 (m, 4 H) 3,71 (t, J=6,04 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,96 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 5,02 (dt, J=7,83, 6,20 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 7,34 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 7,38 - 7,42 (m, 2 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, J=8,17 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D70	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,23 (s, 3 H) 1,36 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,45 - 2,54 (m, 4 H) 2,61 - 2,72 (m, 2 H) 3,07 - 3,12 (m, 4 H) 3,61 - 3,68 (m, J=12,44, 5,12 Hz, 1 H) 3,80 (dd, J=12,44, 9,51 Hz, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 5,27 (td, J=9,21, 5,00 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,38 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,93 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D163	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,08 (d, J=6,54 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,17 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45 (m, 6 H) 2,65 (s, 2 H) 3,04 (m, 4 H) 4,04 (m, 1 H) 4,29 (s, 3 H) 6,90 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,49 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,91 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,93 (s, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,32 Hz, 2 H) 7,25 (s, 1 H)

## ES 2 436 524 T3

	7,46 (s, 1 H) 7,53 (d, J=9,32 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
--	--

Se indican a continuación los datos analíticos de HPLC/Masas para algunos compuestos representativos de la invención.

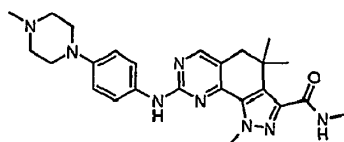
Tabla XVIII

	M + H	Tiempo 1	Método
B10-X00-M03(C01)-D136	560,34	2,2	1
B10-X00-M03(C01)-D26	532,34	2,25	1
B10-X00-M03(C01)-D86	518,33	2,43	1
B10-X00-M03(C01)-D137	534,32	2,34	1
B10-X00-M03(C01)-D116	558,36	2,45	1
B10-X00-M03(C01)-D79	535,31	2,5	1
B10-X00-M03(C01)-D123	517,3	2,67	1
B10-X00-M03(C01)-D135	517,3	2,64	1
B10-X00-M03(C01)-D138	505,3	2,63	1
B10-X00-M03(C01)-D139	506,29	2,45	1
B10-X00-M03(C01)-D95	521,29	2,77	1
B10-X00-M03(C01)-D119	521,29	2,77	1
B10-X00-M03(C01)-D81	558,36	2,6	1
B10-X00-M03(C01)-D115	544,34	2,45	1
B10-X00-M03(C01)-D105	531,31	2,9	1
B10-X00-M03(C01)-D140	545,33	2,87	1
B10-X00-M03(C01)-D100	545,33	3,05	1
B10-X00-M03(C01)-D82	505,3	3,1	1
B10-X00-M03(C01)-D97	505,3	3,19	1
B10-X00-M03(C01)-D121	572,34	3,23	1
B10-X00-M03(C01)-D06	491,28	2,93	1
B10-X00-M03(C01)-D104	505,3	3,21	1
B10-X00-M03(C01)-D113	531,31	3,07	1
B10-X00-M03(C01)-D83	549,29	3,45	1

	M + H	Tiempo 1	Método
B10-X00-M03(C01)-D131	519,31	3,47	1
B10-X00-M03(C01)-D102	475,29	3,54	1
B10-X00-M03(C01)-D122	545,33	3,32	1
B10-X00-M03(C01)-D85	506,29	3,24	3
B-10-X00-M03(C01)-D93	559,34	3,61	1
B10-X00-M03(C01)-D94	493,28	3,58	1
B10-X00-M03(C01)-D <sub>6</sub> 0	567,31	3,92	1
B10-X00-M03(C01)-D117	533,33	3,77	1
B10-X00-M03(C01)-D34	567,31	3,99	1
B10-X00-M03(C01)-D87	567,31	4,21	1
B10-X00-M03(C01)-D108	634,35	4,07	1
B10-X00-M03(C01)-D91	533,29	4,01	1
B10-X00-M03(C01)-D114	602,35	4,1	1
B10-X00-M03(C01)-D14	515,32	4,64	1
B10-X00-M03(C01)-D141	552,31	4,34	1
B10-X00-M03(C01)-D109	580,34	4,89	1
B10-X00-M03(C01)-D107	531,28	3,56	1

## Ejemplo 59

sal trihidrocloruro de metilamida del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D04]



3.HCl

5

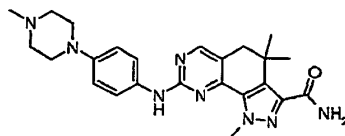
A la metilamida del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (7,00 g, 15,192 mmol) disuelta en una mezcla 1:1 de metanol/diclorometano (149 mL) se añadió ácido clorhídrico 4M en dioxano (12,12 mL, 48,48 mL) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el sólido rojizo se secó a 43°C a vacío durante 10 horas. Se obtuvieron 8,11 g del compuesto del título como un sólido rojo.

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,69 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,85 (d, J=3,54 Hz, 3 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 3,39 - 3,55 (m, 2 H) 3,74 (d, J=13,41 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 7,00 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,59 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 8,16 (q, J=4,51 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H)



## Ejemplo 60



8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M03(C01)-D03]

- 5 A una suspensión de sal de potasio del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (185,5 mg, 0,382 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano anhidro y dimetilformamida (4,8 mL), se añadieron N-etildisopropilamina (0,13 mL, 0,760 mmol), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (102 mg, 0,760 mmol) en ese orden. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se trató con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (146 mg, 0,760 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y el precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó a vacío a 40°C durante 4 horas. Se obtuvieron 130 mg (rendimiento 76%) del compuesto del título puro.

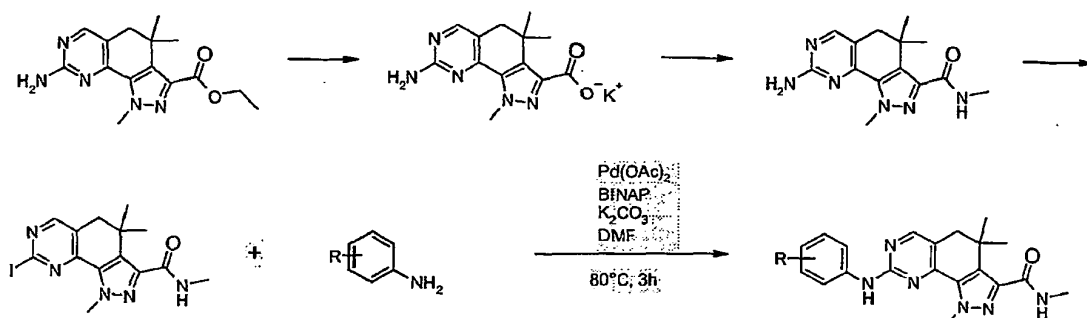
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,46 - 2,56 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 3,04 - 3,14 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)

- 15 Trabajando según el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XIX

B04-X00-M03(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,71 (s, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,97 (tt, J 7,38, 1,10 Hz, 1 H) 7,31 (m, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 7,71 (dd, J 8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B12-X00-M03 (C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,72 (s, 2 H) 2,87 (d, J 4,63 Hz, 3 H) 3,35 (m, 8 H) 4,34 (s, 3 H) 7,21 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,59 (dd, J 8,78, 2,56 Hz, 1 H) 8,01 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H)
B13-X00-M03(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,73 (s, 2 H) 2,88 (d, J 4,63 Hz, 3 H) 3,32 (m, 8 H) 4,32 (s, 3 H) 7,33 (s, 1 H) 7,54 (d, J 8,90 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 8,01 (dd, J 8,72, 2,38 Hz, 1 H) 8,12 (d, J 2,56 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)
B19-X00-M03 (C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,68 (s, 2 H) 3,00 - 3,13 (m, 4 H) 3,70 - 3,80 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 3 H) 8,34 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B13-X00-M02(C01)-D03	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (m, 6 H) 2,86 (d, J 4,39 Hz, 3 H) 2,95 (s, 2 H) 3,34 (m, 8 H) 4,37 (s, 3 H) 7,21 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,58 (dd, J 8,84, 2,50 Hz, 1 H) 8,04 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 9,71 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H)
B12-X00-M02(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (m, 6 H) 2,88 (d, J 4,39 Hz, 3 H) 2,96 (s, 2 H) 3,38 (m, 8 H) 4,35 (s, 3 H) 7,29 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,54 (d, J 8,90 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J 8,66, 2,32 Hz, 1 H) 8,15 (d, J 2,44, Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H)
B04-X00-M02(C)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 2,95 (s, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,35, 1,04, 0,98 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,31 (dd, J 8,35, 7,50 Hz, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,72 (dd, J 8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,51 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,93 (s, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,32 Hz, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,53 (d, J=9,32 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)

## Ejemplo 61



Etapa 1. sal de potasio del ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B00-X00-M03(C01)-D02]

- 5 Una suspensión de 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (20,00 g, 66,368 mmol) en etanol anhidro (250 mL), se añadió hidróxido de potasio 1,5M en etanol (150 mL) bajo buena agitación y se calentó la mezcla a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se formó un sólido; que se filtró lavando con etanol, se secó a 40°C a vacío para dar 17,34 g (rendimiento 84%) de compuesto sólido blanco.

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,28 (s, 6 H) 2,51 (s, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 6,37 (s, 2 H) 8,07 (s, 1 H)

Etapa 2. metilamida del ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B00-X00-M03(C01)-D04]

- 15 A una suspensión de sal de potasio del ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (17,00 g, 54,594 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano anhidro y dimetilformamida (340 mL), se añadieron metilamina 2 M en tetrahidrofurano (40,80 mL, 81,60 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (8,840 g, 65,418 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (12,540 g, 65,418 mmol) en ese orden, y la suspensión espesa se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

- 20 La mezcla de reacción se vertió en agua (2,5 L) y se extrajo con diclorometano (4 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 17,0 g de un sólido amarillento que se trituroó con éter dietílico para dar 13,05 g (rendimiento 87%) del compuesto deseado.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,31 (s, 6 H) 2,60 (s, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 4,30 (s, 3 H) 6,55 (s, 2 H) 8,12 (q, J=4,39 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H).

Trabajando de una manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

- 25 metilamida del ácido 8-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B00-X00-M00(C01)-D04]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,69 - 2,74 (m, 2 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,94 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,54 (s, 2 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H);

8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B00-X00-M03(C01)-D03]

- 30  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (s, 6 H) 2,61 (s, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,57 (s, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H)

Etapa 3. metilamida del ácido 8-yodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico

- 35 En un matraz de fondo redondo mantenido en una atmósfera de argón, se disolvió metilamida del ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (13,00 g, 45,400 mmol) en dimetoxietano anhidro (800 mL); se añadieron yoduro de cesio (11,795 g, 45,400 mmol), yodo bisublimado (5,761 g, 22,698 mmol), yoduro de cobre(I) (2,594 g, 13,621 mmol), y nitrito de isoamilo (9,107 mL, 68,100 mmol) en ese orden, y se calentó la mezcla a 70°C durante 22 horas.

- 40 Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los materiales sólidos se retiraron por filtración con succión, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró hasta 400 mL, se diluyó con diclorometano (1000 mL), se lavó con hidróxido de amonio al 30% (100 mL), tiosulfato de sodio al 5% (50 mL), agua (4 x 100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 11,00 g de un aceite oscuro que se trituroó con éter dietílico para dar 4,300 g del compuesto del título como un sólido amarillo. La purificación de las aguas

## ES 2 436 524 T3

madres por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 97:3) proporcionó 2,04 adicionales de compuesto sólido amarillento (rendimiento global 35%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,80 (s, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H)

- 5 Etapa 4. metilamida del ácido 8-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B104-X00-M03(C01)-D04]

10 Se cargaron Pd(OAc)<sub>2</sub> (16,34 mg, 0,0728 mmol), (±)-BINAP (45,33 mg, 0,0728 mmol) y dimetilformamida (12 mL) en un matraz de fondo redondo inundado con argón. La mezcla se agitó en la atmósfera de argón durante 30 minutos. Después se añadieron 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (448,4 mg, 2,184 mmol), metilamida del ácido 8-yodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (300 mg, 0,728 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,508 g, 10,910 mmol) y dimetilformamida (10 mL). La mezcla resultante se calentó a 80°C en un baño de aceite en atmósfera de argón con buena agitación durante 3 horas.

15 Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró por filtración con succión lavando con diclorometano y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5) para proporcionar 215 mg (rendimiento 62%) del compuesto del título puro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,42 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 2,77 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,44 (m, 4 H) 3,48 (s, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,91 (d, J=7,31 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,68 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H)

- 20 Trabajando según el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XX

B10-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,44 - 2,54 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,04 - 3,13 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,84 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B09-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,70 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,13 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,59 (d, J=7,31 Hz, 1 H) 7,14 (t, J=7,68 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,26 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B101-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,55 - 3,62 (m, 13 H) 2,71 (s, 2 H) 2,75 - 2,79 (m, J=4,76 Hz, 3 H) 4,33 (s, 3 H) 7,25 (d, J=10,24 Hz, 2 H) 7,69 (d, J=7,80 Hz, 2 H) 8,10 - 8,18 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,02 - 3,09 (m, 4 H) 3,72 - 3,79 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B107-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,70 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,06 - 3,13 (m, 4 H) 3,73 - 3,78 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,59 (dd, J=7,93, 2,07 Hz, 1 H) 7,16 (t, J=8,11 Hz, 1 H) 7,23 (t, J=2,01 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=7,74, 1,40 Hz, 1 H) 8,16 (q, J=4,59 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H)
B102-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,35 (s, 4 H) 2,70 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,43 (s, 2 H) 3,58 (s, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 7,25 (s, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B105-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (s, 7 H) 2,38 (s, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 2,77 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,44 (s, 2 H) 3,58 (s, 5 H) 4,36 (s, 3 H) 6,87 - 6,99 (m, 1 H) 7,25 (t, J=7,56 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=6,71 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H)
B103-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 1,64 - 2,07 (m, 4 H) 2,37 - 2,62 (m, 5 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,63 Hz, 3 H) 2,81 - 3,00 (m, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 4,34 - 4,46 (m, 1 H) 6,94 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,58 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,55 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)

ES 2 436 524 T3

B106-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 1,70 - 2,18 (m, 4 H) 2,59 (s, 3 H) 2,71 (s, 2 H) 2,77 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,93 - 3,50 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,40 - 4,57 (m, 1 H) 6,61 (dd, J=7,93, 2,07 Hz, 1 H) 7,21 (t, J=8,11 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 8,12 - 8,19 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B120-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,04 - 1,24 (m, 6 H) 1,33 (s, 6 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,79 - 3,52 (m, 9 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B173-X00-M03(C01)-D04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,40 - 2,50 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,53 (s, 2 H) 3,60 (m, 4 H) 4,30 (s, 3 H) 6,98 (d, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 8,14 (q, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10 (s ancho, 1 H)

Se indican a continuación los datos analíticos de HPLC/Masas para algunos compuestos representativos de la invención.

Tabla XXI

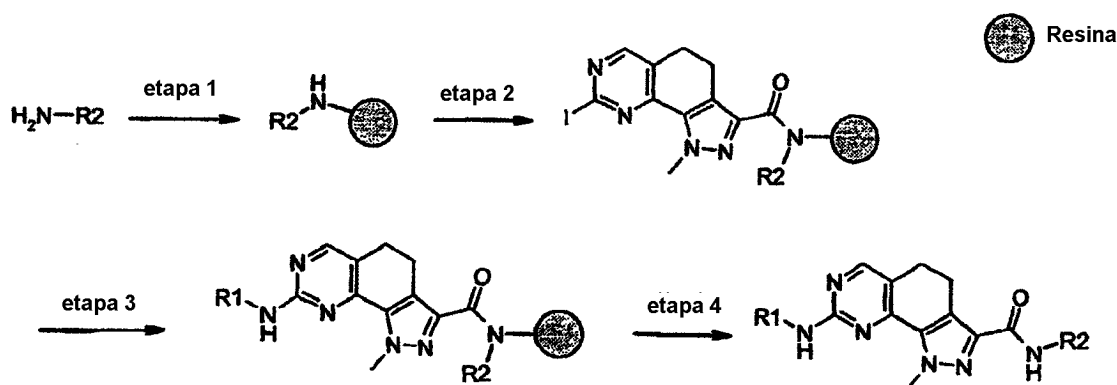
	M + H	TR	método
B121-X00-M03(C01)-D04	442,514	4,40	1
B122-X00-M03(C01)-D04	393,461	4,70	1
B123-X00-M03(C01)-D04	380,422	3,42	1
B124-X00-M03(C01)-D04	379,434	4,86	1
B125-X00-M03(C01)-D04	406,503	5,60	1
B126-X00-M03(C01)-D04	395,433	4,37	1
B127-X00-M03(C01)-D04	442,514	4,90	1
B128-X00-M03(C01)-D04	406,46	5,40	1
B114-X00-M03(C01)-D04	393,461	4,35	1
B129-X00-M03(C01)-D04	406,46	4,10	1
B11-X00-M03(C01)-D04	393,461	4,50	1
B130-X00-M03(C01)-D04	406,46	4,10	1
B131-X00-M03(C01)-D04	449,524	6,10	1
B168-X00-M03(C01)-D04	420,487	4,50	1
B132-X00-M03(C01)-D04	448,54	6,14	1
B133-X00-M03(C01)-D04	412,488	4,90	1
B134-X00-M03(C01)-D04	407,487	4,90	1
B135X00-M03(C01)-D04	406,46	4,80	1
B21-X00-M03(C01)-D04	429,498	4,66	1

ES 2 436 524 T3

	M + H	TR	método
B136-X00-M03(C01)-D04	439,489	4,76	1
B137-X00-M03(C01)-D04	409,46	4,7	1
B138-X00-M03(C01)-D04	393,461	5,02	1
B139-X00-M03(C01)-D04	407,487	4,77	1
B140-X00-M03(C01)-D04	393,46	4,62	1
B141-X00-M03(C01)-D04	407,487	4,60	1
B142-X00-M03(C01)-D04	395,433	4,05	1
B143-X00-M03(C01)-D04	406,503	6,10	1
B144-X00-M03(C01)-D04	446,568	6,27	1
B145-X00-M03(C01)-D04	420,53	3,41	1
B17-X00-M03(C01)-D04	434,557	5,27	1
B146-X00-M03(C01)-D04	488,648	4,6	1
B147-X00-M03(C01)-D04	420,53	3,58	1
B148-X00-M03(C01)-D04	407,487	4,33	1
B149-X00-M03(C01)-D04	407,487	4,50	1
B150-X00-M03(C01)-D04	492,549	3,85	1
B151-X00-M03(C01)-D04	486,566	5,38	1
B152-X00-M03(C01)-D04	510,632	6,60	1
B153-X00-M03(C01)-D04	512,604	5,55	1
B154-X00-M03(C01)-D04	506,576	5,34	1
B155-X00-M03(C01)-D04	504,604	5,03	1
B156-X00-M03(C01)-D04	489,593	4,45	1
B13-X00-M03(C01)-D04	496,028	4,28	1
B117-X00-M03(C01)-D04	540,479	4,38	1
B157-X00-M03(C01)-D04	512,604	5,60	1
B158-X00-M03(C01)-D04	466,53	5,73	1
B159-X00-M03(C01)-D04	510,632	4,94	1
B160-X00-M03(C01)-D04	491,609	3,71	1

	M + H	TR	método
B161-X00-M03(C01)-D04	490,577	5,41	1
B162-X00-M03(C01)-D04	448,584	3,95	1
B163-X00-M03(C01)-D04	476,594	3,82	1
B164-X00-M03(C01)-D04	434,557	3,69	1
B165-X00-M03(C01)-D04	436,486	4,44	1
B109-X00-M03(C01)-D04	479,573	3,93	1
B166-X00-M03(C01)-D04	483,545	5,07	1
B12-X00-M03(C01)-D04	529,58	4,66	1
B167-X00-M03(C01)-D04	505,635	3,75	1

## Ejemplo 62



Etapa 1. Carga de aminas primarias en un soporte sólido (resina)

- 5 A: Caso donde la "resina" es aminometilpoliestireno-1% DVB injertado con 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butirilpolietilenglicol:

Para cada variante de amina primaria  $R_2$ , se cargó 1 gramo (0,39 mmol) de la resina mencionada anteriormente en un tubo de reacción Argonaut Quest 210 de 10 mL. Se añadió ortoformiato de trimetilo (7 mL) al tubo junto con 5 equivalentes (1,95 mmol) de cada amina primaria (indicada como  $R_2$  en el esquema). La reacción se mezcló en el Quest a 25°C durante 16 horas seguido de un periodo de 2 horas de calentamiento a 70°C. Después de enfriar y de retirar la disolución de reacción, la resina se lavó una vez con ortoformiato de trimetilo (7 mL cada una) y tres veces con metanol anhidro (7 mL). Después se añadió metanol anhidro (5 mL) a la resina, seguido de la adición de 148 mg (3,9 mmol, 10 equiv) de borohidruro de sodio. Después de que hubo cesado la evolución vigorosa de gas, se tapó el tubo y se mezcló durante 8 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó 3 veces con metanol (5 mL), tres veces con metanol/agua (1:1, 5 mL), y tres veces con DMF (5 mL). Después la resina se trató con piperidina al 20% en DMF durante 1 hora a temperatura ambiente. De nuevo, se lavó la resina tres veces con DMF (5 mL), tres veces con metanol (5 mL), y tres veces con diclorometano (5 mL). Una muestra de la resina se ensayó para la carga cuantitativa de amina usando el método espectrométrico Fmoc UV descrito más adelante. Cualitativamente, la resina fue analizada usando el método de ensayo del cloranilo descrito más adelante.

- 20 B: Caso donde la "resina" es amida de Rink, 4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-aminometil)fenoxi (copoliestireno-1% DVB):

Se cargó 1 g (0,39 mmol) de la resina mencionada anteriormente en un tubo de reacción Argonaut Quest 210 de 10 mL. La resina se trató con piperidina al 20% en DMF durante 5 minutos y después se realizó un segundo tratamiento durante 30 minutos a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF (3 x 5 mL), con metanol (3 x 5 mL) y con diclorometano (3 x 5 mL).

Carga cuantitativa de amina usando el método espectrométrico Fmoc UV:

5 Una cantidad embreada de manera precisa ( $25 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ ) de resina cargada, seca, se cargó en una jeringuilla de polipropileno de 3 mL, dotada de un disco de filtro. En la jeringuilla, se cargaron 3 equivalentes de cloroformiato de 9-fluorenilmetilo disuelto en 1 mL de diclorometano, y después se añadieron 1,5 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina. La resina fue agitada por medio de un agitador orbital, durante 1 hora. La resina se lavó con DMF (3 x 2 mL, 5 min), con metanol (3 x 2 mL, 5 min), y con DCM (3 x 2 mL, 5 min).

10 Se extrajo 1 mL de una disolución de piperidina al 20% en DMF de la jeringuilla y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La disolución se dispensó en un matraz volumétrico de 10 mL. Se extrajo una segunda alícuota de la disolución de piperidina al 20% en DMF y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. De nuevo, se dispensó la disolución en el mismo matraz volumétrico de 10 mL (disolución madre). Se añadió DMF al matraz volumétrico para alcanzar un volumen total de 10 mL. Este matraz volumétrico que contenía la disolución madre se agitó profusamente y se transfirieron exactamente 0,5 mL a un segundo matraz volumétrico de 10 mL (disolución de ensayo). De nuevo, se añadió DMF al matraz volumétrico hasta un volumen total de 10 mL. Se midió la absorbancia de esta disolución de ensayo mediante un espectrómetro UV-Vis Amerasham Pharmacia Biotech  
15 Ultrospec 3000 Pro, a  $\lambda=302 \text{ nm}$  frente a DMF como blanco. La sustitución de resina post-reacción se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Carga (mmol/g)} = (A_{302} \times 20 \text{ veces} \times 10 \text{ mL}) / 8100 \times \text{wt}$$

donde  $A_{302}$  es la absorbancia UV a  $\lambda=302 \text{ nm}$ ,  $\epsilon=8100$  es el coeficiente de extinción del aducto piperidina-fluorenona y wt es la tara de la resina en miligramos.

20 Ensayo de cloranilo (3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona) cualitativo para aminas secundarias unidas a resina: Una pequeña alícuota de resina prelavada que contenía la amina unida se puso en un tubo de microensayo. Las perlas se lavaron una vez con acetona y el disolvente se retiró por decantación. Se añadió una gota de la disolución de ensayo de cloranilo al tubo de ensayo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Un color verde oscuro a marrón era una indicación positiva de una amina secundaria. La intensidad del color fue una indicación no  
25 cuantitativa de la concentración de amina secundaria.

Disolución de ensayo: una disolución saturada de 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona en tolueno a temperatura ambiente.

Etapas 2. Acilación de la amina soportada en sólido con fluoruro de 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carbonilo

30 Para cada variante de amina primaria  $R_2$  cargada en 1 g (0,39 mmol) de la resina en la etapa 1 anterior, se añadió el siguiente reactivo de fluoruro de ácido carboxílico preactivado. En 5 mL de diclorometano, se disolvieron 166 mg (0,47 mmol, 1,2 equivalente) de 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo, 155 mg (0,585 mmol, 1,5 equivalentes) de hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio y 0,102 mL (0,585 mmol, 1,5 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina. Se añadió gota a gota N,N-dimetilacetamida a la disolución hasta que  
35 todos los reactivos estuvieron en disolución con sonicación. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 0,102 mL (0,585 mmol, 1,5 equivalentes) adicionales de N,N-diisopropiletilamina a la disolución, en 30 minutos, y en contenido entero se cargó a la resina en el sintetizador Quest 210. La resina se mezcló durante 18 horas a temperatura ambiente. Se drenó la resina del cóctel de acilación y se lavó con DMF (3 x 5 mL, 5 min), con metanol (3 x 5 mL, 5 min) y con DCM (3 x 5 mL, 5 min). La resina se secó del DCM a vacío. La resina se ensayó cualitativamente en cuanto a la compleción de la reacción de acilación usando el método de ensayo del cloranilo. Se sometió una muestra de cada resina seca al análisis espectrométrico Fmoc UV cuantitativo para determinar el grado de acilación unida a la resina.  
40

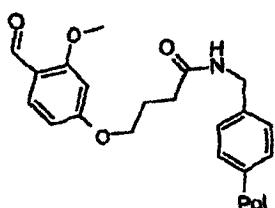
Etapas 3. Aminación catalítica de la 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxamida soportada en sólido

45 Usando una caja sintetizadora Argonaut Trident de 4 ml, se cargaron 200 mg (0,078 mmol) de cada tipo de resina de la etapa 2 anterior, en viales independientes. A cada uno de los viales reactores inundados con argón, se añadieron carbonato de potasio (0,158 g, 1,56 mmol), acetato de paladio  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$  (1,8 mg, 0,008 mmol, 10%), ( $\pm$ )-BINAP (5,0 mg, 0,008 mmol, 10%) y la amina  $R_1$  correspondiente (0,156 mmol, 2 equivalentes) en dimetilacetamida (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 16 horas en la estación de síntesis Argonaut Trident External Agitation Thermal Unit (EATU).  
50

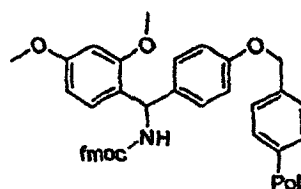
La resina se drenó del cóctel de síntesis y se lavó usando la estación de síntesis Argonaut Trident EATU con DMF (1 x 2 mL, 5 min), con agua (1 x 2 mL, 5 min), con DMF/agua (1:1) (3 x 2 mL, 5 min), con DMF (3 x 2 mL, 5 min), con metanol (3 x 2 mL, 5 min) y con DCM (3 x 2 mL, 5 min).

Etapa 4. Escisión de la 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida diferentemente sustituida del soporte sólido

- 5 A cada vial reactor Argonaut Trident, se añadieron 2 mL del siguiente cóctel de escisión de resina: diclorometano (50 mL), ácido trifluoroacético (49 mL) y agua (1 mL). La resina suspendida en el cóctel de escisión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en la estación de síntesis Argonaut Trident EATU. La disolución que contenía los productos brutos fue capturada en viales independientes donde tres resinas adicionales lavando con diclorometano (2 mL cada uno) también fueron capturadas en los mismos viales correspondientes.



aminometilpoliestireno-1% DVB injertado con 1-(4-formil-3-metoxifenoxi)butirilpolietilenglicol



4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-aminometil)fenoxi (copoliestireno-1% DVB)

Ejemplo 63

- 10 N-[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]guanidina Etapa 1. 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)guanidina



- 15 Se suspendieron 15 g de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (0,052 mol) en 150 mL de amoniaco gaseoso en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una botella cerrada a temperatura ambiente. La disolución resultante se concentró a vacío hasta que precipitaron 10 g (74% de rendimiento) del compuesto del título, que se recogieron por filtración.

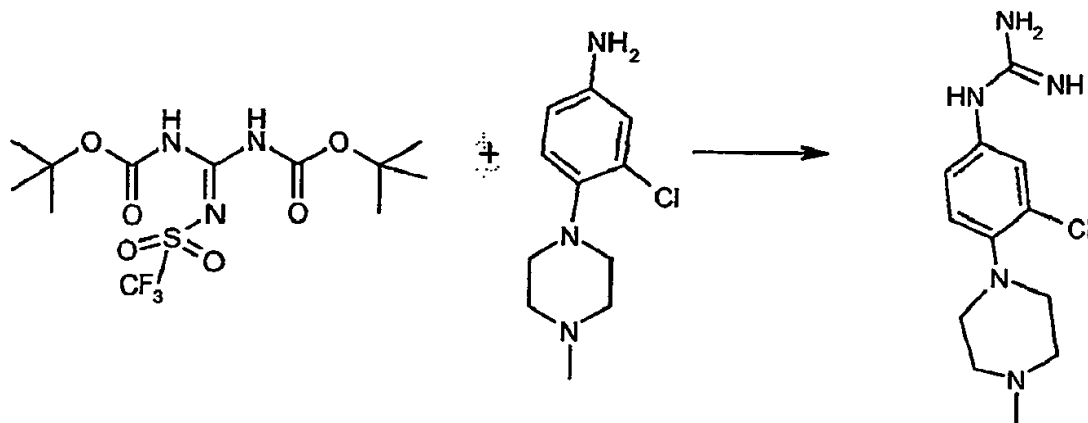
Etapa 2. 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-trifluorometanosulfonylguanidina



- 20 Una disolución de 5,2 g (20 mmol) de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)guanidina en 100 mL de diclorometano seco se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo agitación y se añadieron gota a gota 5,6 g (20 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa de  $\text{NaHSO}_4$  y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 7/3) para dar 4,0 g (51% de rendimiento) del compuesto del título.



## Etapa 3. N-[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]guanidina



5 A una disolución de 3,0 g (13,3 mmol) de 4-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y 2,22 mL (16,0 mmol) de trietilamina en 36 mL de diclorometano, se añadieron 6,0 g (15,3 mmol) de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-trifluorometanosulfonilguanidina. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. La disolución se diluyó con más diclorometano, se lavó con agua y el disolvente se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 92/8) dando 5,4 g (86,2% de rendimiento) de un compuesto intermedio protegido, que se trató con 60 mL de HCl 4 N en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se redisolvió en agua, la disolución resultante se neutralizó y el producto se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 2,4 g (78,7% de rendimiento) del compuesto del título.

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,23 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,90 (m, 4 H) 5,38 (s ancho, 4 H) 6,72 (dd, J 2,44, 8,42 Hz, 1 H) 6,82 (d, J 2,44, 1 H) 7,01 (d, J 8,42 Hz, 1 H). Trabajando de manera análoga, pero empleando el derivado de anilina sustituida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

15 N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]guanidina;

N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]guanidina;

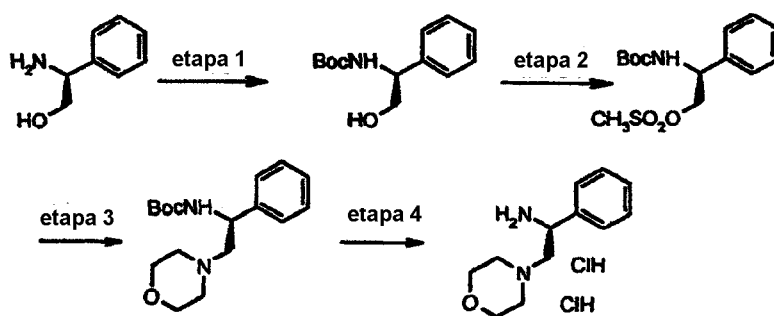
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,80 (s, 3 H) 7,09 (m, 4 H) 7,41 (s, 2 H) 9,85 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H) (como dihidrocloruro);

N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]guanidina;

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,22 (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 2,80 (m, 4 H) 5,46 (s ancho, 4 H) 7,02 (m, 2 H) 7,37 (d, 1 H, J 8,42 Hz);

N-(3-clorofenil)guanidina.

Ejemplo 64



25 Etapa 1. (1S)-2-hidroxi-1-feniletilcarbamato de terc-butilo

Una disolución de 40 g (0,291 mol) de (2S)-2-amino-2-feniletanol en 1250 mL de acetato de etilo y 99,83 mL (0,583 mol) de N-etil-N,N-diisopropilamina se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadieron en porciones 76,21 g (0,349 mol) de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se lavó con 400 mL de  $\text{KHSO}_4$  1M. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  proporcionando así 69,88 g del compuesto del título.

## Etapa 2. metanosulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletilo

La disolución de 68,9 g (0,29 mol) de (1S)-2-hidroxi-1-feniletilcarbamato de terc-butilo y trietilamina (40,36 mL, 0,29 mol) en 700 mL de diclorometano seco en una atmósfera inerte se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se añadieron gota a gota 24,79 mL (0,319 mol) de cloruro de mesilo. Después de 2 horas a  $0^{\circ}\text{C}$  se vertió la mezcla en hielo y agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con HCl diluido,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  dando 89,8 g del producto (98 % de rendimiento).

## Etapa 3. (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletilcarbamato de terc-butilo

La mezcla de 25 g (0,0792 mol) de metanosulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletilo y morfolina (69,37 mL, 0,792 mol) en 250 mL de THF seco en una atmósfera inerte se llevó a reflujo durante 8 horas. Después se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se trató con éter dietílico y se filtró el sólido. Se evaporó la disolución, proporcionando el producto bruto como un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 6/4). Se aislaron 11,59 g del producto del título (48 % de rendimiento).

## Etapa 4. dihidrocloruro de (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletanamina

Una disolución de 11,58 g (0,0378 mol) de (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletilcarbamato de terc-butilo en 100 mL de diclorometano se trató con 120 mL de HCl 4M en dioxano y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se filtró el producto (9,48 g, 90 % de rendimiento).

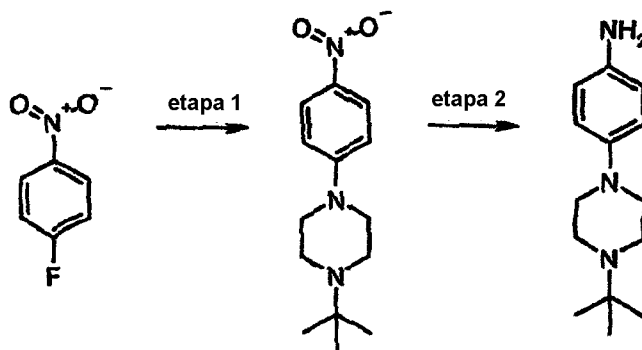
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}_d$ )  $\delta$  ppm 3,37 (m, 6 H) 3,83 (m, 4 H) 4,90 (m, 1 H) 7,51 (m, 5 H) 8,84 (s ancho, 3 H).

Trabajando de manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

trihidrocloruro de (1S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-feniletanamina

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,78 (m, 13 H) 4,47 (m, 1 H) 7,46 (m, 5 H) 8,45 (s ancho, 3 H) 10,40 (s ancho, 1 H).

## Ejemplo 65



## Etapa 1. 1-terc-butil-4-(4-nitrofenil)piperazina

Una disolución de 800 mg (5,67 mmol) de 1-fluoro-4-nitrobenceno, 2,07 g (1,2 mmol) de dihidrobromuro de 1-terc-butilpiperazina y 3,2 mL (20,41 mmol) de trietilamina, en 22 mL de acetonitrilo, se llevó a reflujo durante 10 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido (eluyente diclorometano/metanol 7/3) dio 860 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

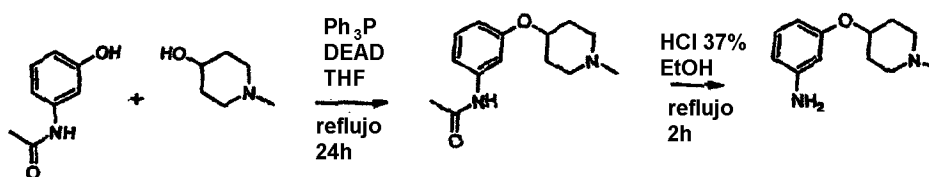
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,05 (s, 9 H) 2,63 (m, 4 H) 3,43 (m, 4 H) 7,03 (d, 2 H) 8,05 (d, 2 H).

## Etapa 2. 4-(4-terc-butilpiperazin-1-il)fenilamina

A una disolución de 840 mg (3,189 mmol) de 1-terc-butil-4-(4-nitrofenil)piperazina en 24 mL de metanol, se añadieron 904 mg (16,9 mmol) de cloruro de amonio disuelto en 6 mL de agua y 552 mg (9,886 mmol) de hierro. Después de 7 horas, la suspensión se enfrió y se filtró. El pH se ajustó a 10 mediante la adición en porciones de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a la fase acuosa. La extracción con diclorometano dio 667 mg de la amina del título.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,05 (s, 9 H) 2,62 (m, 4 H) 2,89 (m, 4 H) 4,52 (s, 2 H) 6,50 (d,  $J=8,78$  Hz, 2 H) 6,67 (d,  $J=8,78$  Hz, 2 H).

## Ejemplo 66



## N-[3-(1-Metil-piperidin4-iloxi)-fenil]-acetamida

- 5 Se trató una suspensión de N-(3-hidroxi-fenil)-acetamida (30,2 g) en tetrahidrofurano anhidro (600 mL) con 4-hidroxi-N-metilpiperidina (30,54 mL) y trifetilfosfina (68,18 g); se añadió gota a gota una disolución de azadicarboxilato de dietilo en tetrahidrofurano (THF) anhidro (40,94 mL en 60 mL de THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 50°C durante una noche. Se añadieron cantidades adicionales de trifetilfosfina (28,00 g) y azadicarboxilato de dietilo (14 mL) y se continuó el calentamiento durante 24 horas adicionales.
- 10 El disolvente se retiró a vacío y el residuo se recogió con acetato de etilo (600 mL), y se extrajo con ácido clorhídrico 2N (3 x 200 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y el pH se llevó a 10 por adición de hidróxido de sodio al 20%. Se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo (4 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 85:15, después +
- 15 0,1% de trietilamina) para dar 21 g del compuesto deseado.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,52 - 1,68 (m, 2 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 2,01 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,46 - 2,52 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 4,18 - 4,20 (m, 1 H) 6,59 (d, 1 H) 7,05 (d, 1 H) 7,14 (t, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 9,83 (s, 1 H).

## 3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

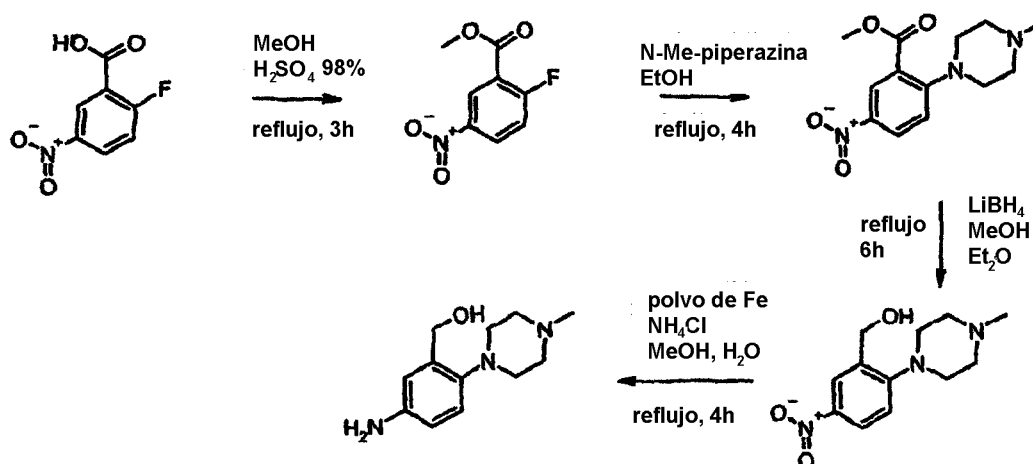
- 20 Se trató una disolución de N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida (2,604 g) en etanol absoluto (40 mL) con ácido clorhídrico al 37% y se calentó la disolución a reflujo durante 3 horas.

- Después de retirar el disolvente a vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo (30 mL). La disolución acuosa se basificó mediante hidróxido de sodio al 20% y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL); las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 20 mL), con agua (2 x 10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el disolvente, el producto bruto (2,00 g) fue cristalizado a partir de n-hexano y acetato de etilo para dar 1,00 g de compuesto puro.
- 25

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,54 - 1,68 (m, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 2,12 - 2,27 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,58 - 2,71 (m, 2 H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 6,09 (ddd,  $J=8,11, 2,32, 0,79$  Hz, 1 H) 6,14 (ddd,  $J=7,83, 2,04, 0,98$  Hz, 1 H) 6,16 (t,  $J=2,19$  Hz, 1 H) 6,88 (t,  $J=7,99$  Hz, 1 H)

## Ejemplo 67

- 30 5-Amino-2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-metanol



## 2-fluoro-5-nitro-benzoato de metilo

Se trató una disolución de ácido 2-fluoro-5-nitro-benzoico (3,702 g, 20 mmol) en metanol anhidro (10,00 mL) con ácido sulfúrico al 98% y se calentó la disolución a reflujo durante 4 horas. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL). La disolución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 10 mL), salmuera hasta neutralidad y después agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar un aceite espeso que empezó a cristalizar. Después de añadir n-hexano (3 mL) el producto bruto se almacenó durante 2 días en el frigorífico. El compuesto cristalino se filtró y se lavó con n-hexano para dar 3,147 g del compuesto puro.

Concentrando las aguas madres se obtuvo una segunda cosecha (390 mg) (r = 89%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,94 (s, 3 H) 7,69 (m, 1 H) 8,55 (m, 1 H) 8,65 (m, 1 H).

## 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-benzoato de metilo

Una disolución de 2-fluoro-5-nitro-benzoato de metilo (3,487 g, 17,511 mmol) y N-metilpiperazina (3,855 mL, 3,508 g, 35,022 mmol) en 30 mL de metanol anhidro se calentó a reflujo durante 5 horas.

Después de retirar los volátiles a presión reducida, el aceite naranja bruto se trató lentamente con agua (aproximadamente 20 mL) y se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. El compuesto cristalino formado se filtró por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a 40°C a vacío durante 24 horas. Se obtuvieron 4,627 g de compuesto amarillo (r = 96%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,25 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 3,27 (m, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 7,22 (d J=9,27 Hz, 1 H) 8,08 (dd J=9,27 Hz J=2,80 Hz, 1 H) 8,33 (d J=2,80 Hz, 1 H).

## 2-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-nitro-fenil]-metanol

Una suspensión de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-benzoato de metilo (1,40 g, 5,00 mmol) en éter dietílico anhidro (60 mL) se trató con borohidruro de litio (190,5 mg, 8,75 mmol) y se observó la formación de un precipitado. Después se añadió metanol anhidro (0,350 mL, 280,3 mg, 8,75 mmol) y se calentó la disolución a reflujo durante 2 horas. Como la reacción no estaba completa, se añadieron más borohidruro de litio (190,5 mg) y metanol (0,350 mL) dos veces cada 4 horas.

Después de enfriar en un baño de hielo, la mezcla de reacción se trató con agua, con HCl 1N (6 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se basificó la disolución a pH 11 mediante hidróxido de sodio 1N y se extrajo con diclorometano; los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad para proporcionar 1,35 g de un sólido pardo que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 95:5) para dar 1,10 g del compuesto deseado (r = 87%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,28 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 3,03 (m, 4 H) 4,54 (m, 2 H) 5,53 (t, 1 H) 7,17 (d J=8,90 Hz, 1 H) 8,08 (dd J=8,90 Hz J=2,92 Hz, 1 H) 8,33 (d J=2,92 Hz, 1 H).

## 5-Amino-2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-metanol

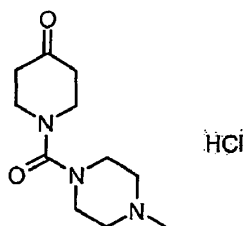
A una disolución de [2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-fenil]-metanol bruto (437 mg, 1,74 mmol) en metanol (1,5 mL), se añadieron cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) (465 mg), agua (4,9 mL) y polvo de Fe (290 mg) y se calentó la mezcla a 100°C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se filtró y el precipitado negro se lavó con MeOH/agua 1:1 (10 mL). Se retiró el metanol a vacío y el agua remanente se basificó con carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y con agua (2 x 5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación, el sólido naranja bruto resultante se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol/trietilamina 90:10:0,1) para dar 357 mg del compuesto del título puro (r = 92%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,73 (m, 4 H) 4,48 (m, 2 H) 4,75 (s ancho, 2 H) 4,95 (t, 1 H) 6,43 (dd J=8,42 Hz J=2,68 Hz, 1 H) 6,67 (d J=2,68 Hz, 1 H) 6,80 (d J=8,42 Hz, 1 H).

## Ejemplo 68

Hidrocloruro de 1-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piperidin-4-ona

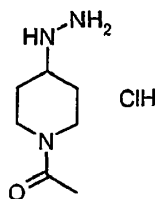


5 A una suspensión de hidrocloreto de cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo (19,9 g 0,1 mol) e hidrocloreto de monohidrato de piperidona (15,3 g 0,1 mol), en 200 mL de diclorometano, se añadió gota a gota trietilamina seca (45 mL, 0,33 mol). La mezcla se agitó durante 2 horas. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se evaporó el disolvente a vacío y el producto bruto se disolvió en EtOH (50 mL) y éter dietílico (100 mL) y se trató con HCl 4N en dioxano (25 mL). Después de 1 hora, el precipitado se filtró y se secó en estufa para dar 13 g (rendimiento 50%) del compuesto del título.

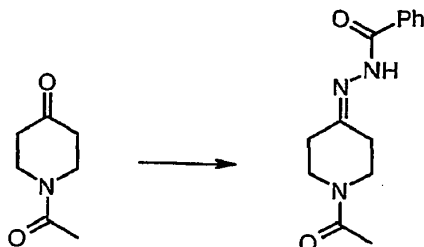
10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,40 (t,  $J=6,16$  Hz, 4 H) 2,81 (s, 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 2 H) 3,12 - 3,23 (m, 2 H) 3,28 - 3,42 (m, 2 H) 3,51 (t,  $J=6,16$  Hz, 4 H) 3,73 (d,  $J=14,27$  Hz, 2 H) 10,12 (s, 1 H)

## Ejemplo 69

hidrocloreto de 1-acetil-4-hidrazinopiperidina



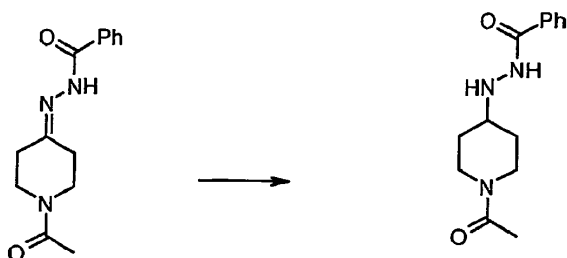
15 Etapa 1: N'-(1-acetilpiperidin-4-iliden)benzohidrazida



20 Se disolvieron 20 g (0,142 mol) de 1-acetil-4-piperidona en 400 mL de etanol absoluto y se añadieron 21,2 g (0,156 mol) de benzohidrazina. La disolución resultante se llevó a reflujo durante 6 horas bajo agitación. Después el disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico, y se recogieron por filtración 30 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,07 (s, 3 H) 2,43-2,62 (m, 4 H) 3,45-3,74 (m, 4 H) 7,51 (m, 3 H) 7,84 (m, 2 H) 10,7 (s ancho, 1 H).

Etapa 2: N'-(1-acetilpiperidin-4-il)benzohidrazida

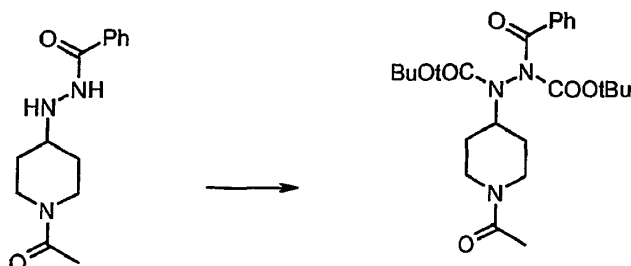


25

Se disolvieron 30 g (0,12 mol) de N-(1-acetilpiperidin-4-ilideno)benzohidrazida en 500 mL de ácido acético glacial y se añadió 1 g de PtO<sub>2</sub>. La mezcla se hidrogenó a 276 kPa (40 psi) durante 12 horas a temperatura ambiente. Después se filtró el catalizador en celite y se evaporó el filtrado a vacío. El residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. El disolvente se secó sobre sulfato de sodio y se retiró a presión reducida para dar, después de la trituración con éter dietílico, 28,6 g (92 % de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,25 (m, 2 H) 1,81 (m, 2 H) 2,00 (s, 3 H) 3,75 (m, 2 H) 4,10 (m, 2 H) 4,19 (s, 1 H) 7,49-7,51 (m, 3 H) 7,84 (m, 2 H) 10,01 (s, 1 H).

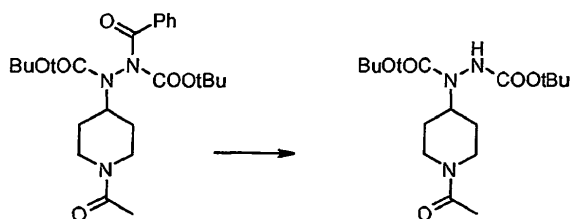
Etapa 3: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-benzoilhidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



10 A una disolución de 28,6 g (0,11 mol) de N-(1-acetilpiperidin-4-il)benzohidrazida en 700 mL de acetonitrilo, se añadieron 53,19 g (0,44 mol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 77,2 g (0,35 mol) de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla se agitó durante una noche, se retiró el disolvente y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con KHSO<sub>4</sub> acuoso para retirar la DMAP. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 45 g del compuesto del título como un aceite.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 y 1,40 (2s, 18 H) 1,97 (s, 3 H) 4,28 (m, 1 H) 7,51-7,53 (m, 4 H).

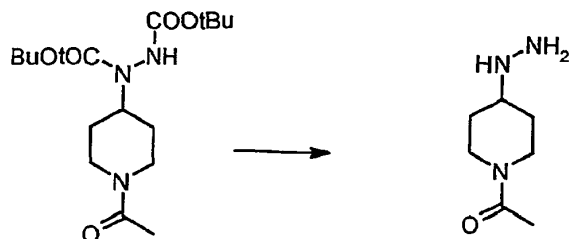
Etapa 4: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



20 Se disolvieron 45 g (0,1 mol) de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-benzoilhidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo en 1 L de tetrahidrofurano y se añadió una disolución de 5,8 g (0,14 mol) de hidróxido de litio monohidrato en 1 L de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, el tetrahidrofurano se retiró a vacío y la capa acuosa se extrajo varias veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad, dando 32 g (84 % de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 y 1,42 (2s, 18 H) 1,99 (s, 3 H) 4,09 (m, 1 H) 2,52 y 3,05 (2m, 4 H) 3,95 y 4,41 (2m, 4 H) 8,81 (s ancho, 1 H).

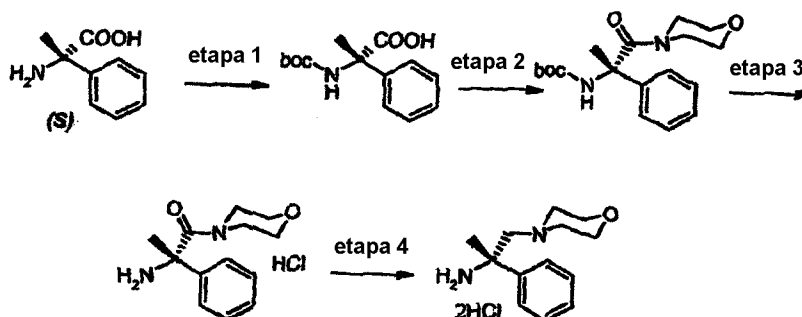
25 Etapa 5: hidrocloreuro de 1-acetil-4-hidrazinopiperidina



30 Se disolvieron 32 g (0,09 mol) de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo en 300 mL de metanol y se añadieron 30 mL de HCl 4 M en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se evaporó el disolvente y el residuo cristalizó a partir de etanol, dando 14 g (77 % de rendimiento) del compuesto del título.

## Ejemplo 70

dihidrocloruro de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletilamina



## Etapa 1. N-(terc-butoxicarbonil)-2-fenil-D-alanina

- 5 A una suspensión de 500 mg de 2-fenil-D-alanina (3,02 mmol) e hidróxido de trimetilamonio (disolución acuosa al 10%, 2,8 mL, 3,02 mmol) en 15 mL de acetonitrilo, se añadió carbonato de di-terc-butilo (1,047 g, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después se retiró el disolvente a vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó a pH = 3-4 con ácido cítrico y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto del título se recuperó como un sólido blanco (630 mg, rendimiento 78 %).

## Etapa 2. N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

- 15 Se disolvieron 630 mg (2,374 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-2-fenil-D-alanina en 20 mL de DMF seca y se añadieron tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 1,37 g, 4,27 mmol), morfolina (0,412 mL, 4,73 mmol) y diisopropiletilamina (1,63 mL, 9,5 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiró el disolvente y el residuo se disolvió con diclorometano. La disolución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, agua, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se recuperaron 700 mg del compuesto del título (88% de rendimiento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,65 (s, 3 H) 3,33 (m, 8 H) 7,35 (m, 6 H).

## Etapa 3. hidrocloreuro de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina.

- 20 Una disolución de 630 mg (1,884 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina en 20 mL de dioxano se trató con 2,5 mL de HCl 4N en dioxano durante una noche. Se retiró el disolvente a vacío y el sólido se trituroó con éter dietílico dando 560 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,94 (s, 3 H) 3,35 (m, 8 H) 7,51 (m, 5 H) 8,52 (s ancho, 3 H).

## Etapa 4. dihidrocloreuro de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletilamina.

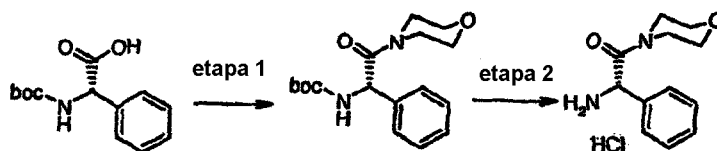
- 25 En una atmósfera de argón se disolvieron 412 mg de hidrocloreuro de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina (1,522 mol) en 30 mL de THF seco. Se añadió gota a gota una disolución 2 M de borano en dimetilsulfóxido (4,4 mL, 5,78 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla durante 10 minutos a 0°C y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente (evolución de gas). Después de 4 horas la reacción se inactivó con metanol (añadido muy cuidadosamente) y se diluyó con metanol cuando cesó la efervescencia. Se retiró el THF a vacío y la disolución metanólica se calentó a 60°C durante 30 minutos. El disolvente se retiró al final completamente, recuperando 330 mg de la amina. que se disolvió posteriormente en 15 mL de dioxano y se trató con 1,35 mL de HCl 4 N en dioxano. Después de 1 hora se evaporó el disolvente y el producto se trituroó con éter dietílico para dar 350 mg de la sal esperada.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 2,52 (m, 6 H) 3,57 (m, 4 H) 7,51 (m, 5 H) 8,53 (s, 3 H).

35

## Ejemplo 71

hidrocloruro de (1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina



Etapa 1. N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

- 5 Se disolvió 1 g (3,98 mmol) de Boc-L-fenilglicina en 18 mL de DMF seca y se añadieron tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 1,92 g, 5,97 mmol), morfolina (0,555 mL, 6,37 mmol) y diisopropiletilamina (2,72 mL, 15,92 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiró el disolvente y el residuo se disolvió con diclorometano. La disolución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, agua, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se recuperaron 1,327 g del compuesto del título.

- 10 Etapa 2. hidrocloruro de (1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

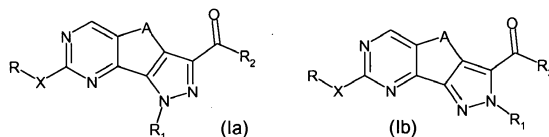
Se disolvieron 1,327 g de N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina en 15 mL de dioxano y se trataron con 3,5 mL de HCl 4 M en dioxano durante una noche. Se retiró el disolvente y el sólido se trituroó con éter dietílico dando 920 mg del producto (rendimiento 90%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,13 (m, 4 H) 3,54 (m, 4 H) 5,58 (m, 1 H) 7,50 (s, 5 H) 8,58 (s, 3 H).



## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazolo-quinazolina representado por la fórmula (Ia) o (Ib)



en la que

5 R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

X es un enlace simple o un radical divalente seleccionado de -NR', -CONR', -NH-CO-NH-, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R y R' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R<sub>1</sub>, unido a uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol según las fórmulas (Ia) o (Ib), representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, en la fórmula (Ib), R<sub>1</sub> es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-divalente que está enlazado a R<sub>2</sub>, en donde n es 2 o 3; en donde R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio;

R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de -NR''R''', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' y R''' son, independientemente cada uno, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R'' y R''' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

A es un grupo divalente seleccionado de -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-;

a condición de que 8-amino-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida y 8-amino-1-[4-(dipropinilaminosulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida estén excluidas;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 2. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), según la reivindicación 1, en donde X es un grupo seleccionado de -NH-, -O- o -S- y R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de -NHR'', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo o cicloalquil-alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; y R, R<sub>1</sub> y A son como se definieron anteriormente.

40 3. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), según la reivindicación 1, en donde X es un grupo seleccionado de -NH-, -O-, o -S- y R<sub>2</sub> es un grupo -NHR'' o -N(OH)R'' en donde R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; y en donde A, R y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente.

4. Un compuesto de fórmula (Ib), según la reivindicación 1, en donde R, X y A son como se definieron anteriormente y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están enlazados entre sí mediante un -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH- divalente, en donde n es como se definió anteriormente.

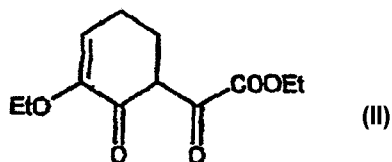
45 5. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) según la reivindicación 1, en donde A es un grupo seleccionado de -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

50 6. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), según la reivindicación 1, en donde cualquiera de R, R', R'' y R''' pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi,

- alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxy-carbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxy, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclicsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio.
- 5 7. Metilamida del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico según la reivindicación 1, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- 10 8. Uso de derivados de pirazolo-quinazolina representados por la fórmula (Ia) o (Ib) expuesta en la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para tratar trastornos proliferativos celulares causados por y/o asociados con una actividad de proteína cinasa alterada, administrando a un mamífero necesitado de ello una cantidad eficaz del derivado de pirazolo-quinazolina.
- 15 9. El uso según la reivindicación 8, en donde la actividad de proteína cinasa es actividad de Aurora 2.
10. El uso según la reivindicación 8, en donde la actividad de proteína cinasa es actividad de cinasa dependiente del ciclo celular.
11. El uso según la reivindicación 8, en donde el trastorno proliferativo celular se selecciona del grupo que consiste en cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones víricas, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.
- 20 12. El uso según la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, y sarcoma de Kaposi.
- 25 13. El uso según la reivindicación 8, en donde el trastorno proliferativo celular se selecciona del grupo que consiste en hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica.
- 30 14. El uso según la reivindicación 8, que proporciona inhibición de angiogénesis y metástasis tumoral, así como tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y la enfermedad huésped contra injerto.
15. El uso según la reivindicación 8, que proporciona tratamiento o prevención de alopecia inducida por radioterapia o inducida por quimioterapia.
16. El uso según la reivindicación 8, que comprende además someter al mamífero necesitado de ello a una terapia de radiación o un régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.
- 35 17. El uso según la reivindicación 8, en donde el mamífero necesitado de ello es un ser humano.
18. Uso de un compuesto definido en la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para inhibir la actividad de la cinasa Aurora 2 que comprende poner en contacto dicha cinasa con una cantidad eficaz del compuesto.
19. Uso de un compuesto definido en la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para inhibir la actividad de las cinasas dependientes del ciclo celular que comprende poner en contacto dichas cinasas con una cantidad eficaz del compuesto.
- 40 20. Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), que por tanto comprenden los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) definidos en la reivindicación 1, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procedimiento que comprende:

(1) cuando A es un grupo  $-(CH_2)_2-$ :

et.1) hacer reaccionar 2-etoxi-2-ciclohexen-1-ona con oxalato de dietilo, en presencia de (bis-trimetilsilil)amida de litio  $[LiN(TMS)_2]$ , para obtener un compuesto de fórmula (II)

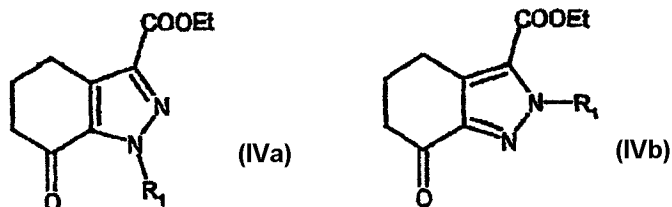


5 y tratarlo con un derivado de hidrazina de fórmula (III)



en donde  $R_1$  es como se definió anteriormente, según las condiciones operativas expuestas en una cualquiera de las etapas (et.2a), (et.2b) o (et.2c)

et.2a) en presencia de un alcohol inferior para obtener una mezcla de los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb)



10

en donde  $R_1$  es como se definió anteriormente, y separar su mezcla en los componentes individuales (IVa) y (IVb);

et.2b) en presencia de ácido acético para obtener un compuesto de fórmula (IVa);

et.2c) alquilando un compuesto de fórmula (IVa) que se obtiene en la etapa (et.2a) o (et.2b) y en donde  $R_1$  es hidrógeno, con los compuestos de fórmula (IVc)

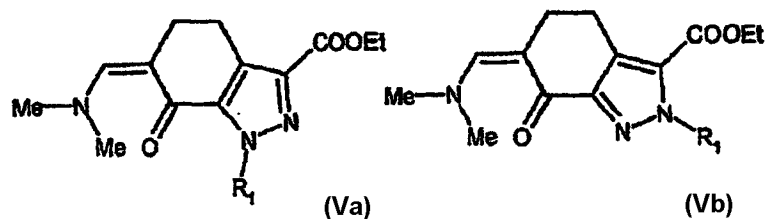
15



en donde Y es un grupo saliente adecuado seleccionado de mesilo, tosilo o halógeno, para obtener una mezcla de compuestos de fórmula (IVa) y (IVb) en donde  $R_1$  es como se definió anteriormente, y separar su mezcla en los compuestos (IVa) y (IVb);

20

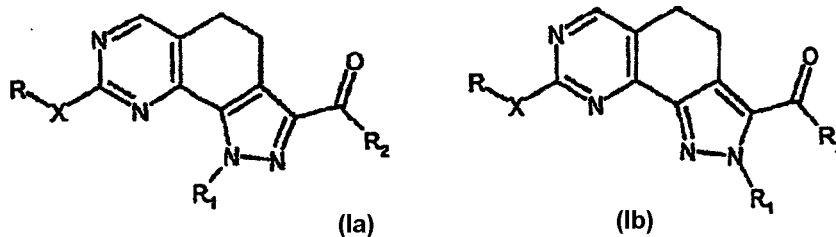
et.3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVa) preparado según una cualquiera de las etapas (et.2a), (et.2b) o (et.2c), o de fórmula (IVb) preparado según las etapas (et.2a) o (et.2c), con acetal di-terc-butílico de dimetilformamida para obtener un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)



en donde  $R_1$  es como se definió anteriormente; y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) según una cualquiera de las etapas alternativas (et.4a), (et.4b) o (et.4c)

25

et.4a) con guanidina para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



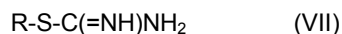
en donde R-X- es amino, R<sub>2</sub> es etoxi, y R<sub>1</sub> es como se definió anteriormente; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

5 et.4b) con un derivado de guanidina de fórmula (VI)



en donde R es como se definió anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente, X es -NH-, y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

10 et.4c) con una alquilisotiourea de fórmula (VII)

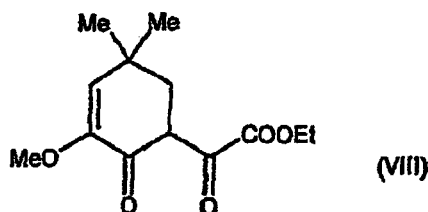


en donde R es como se definió anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente, X es -S- y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

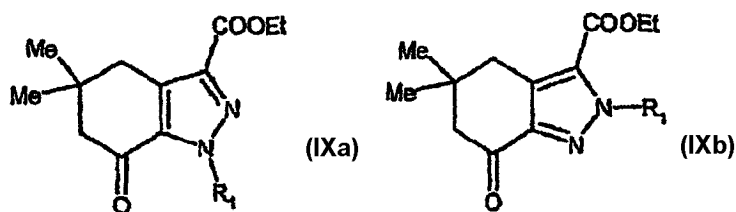
15 et.4d) con metilisourea para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R<sub>1</sub> es como se definió anteriormente, R es metilo, X es -O- y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

(2) cuando A es un grupo -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-:

et.5) hacer reaccionar 2-metoxi-4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona con oxalato de dietilo, en presencia de [LiN(TMS)<sub>2</sub>], para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



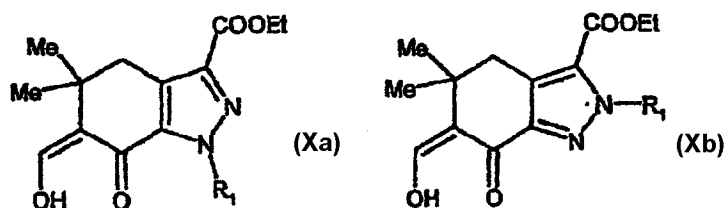
20 et.6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un derivado de hidrazina de fórmula (III) según una cualquiera de las etapas previas (et.2a) o (et.2b) para obtener el compuesto de fórmula (IXa) o (IXb)



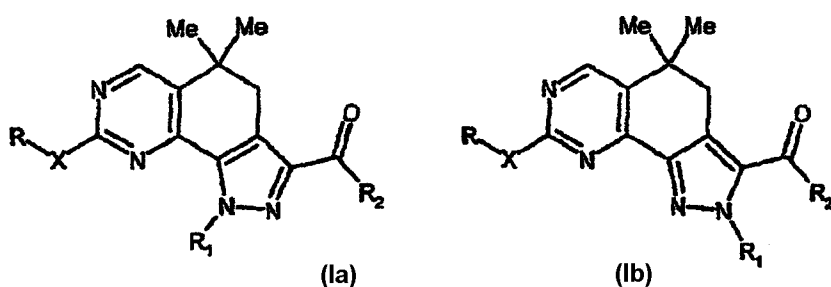
en donde R<sub>1</sub> es como se definió anteriormente;

25

et.7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) con formiato de etilo bajo condiciones básicas, para obtener el compuesto de fórmula (Xa) o (Xb)



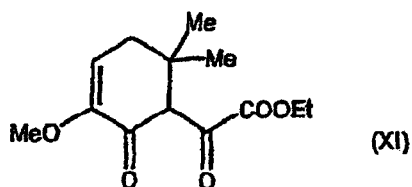
5 et.8) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Xa) o (Xb) con un derivado de guanidina de fórmula (VI), para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



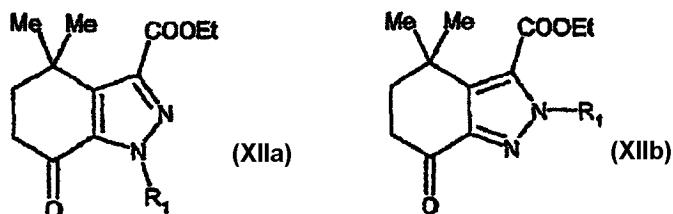
en donde R y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente, X es -NH-, y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

(3) cuando A es un grupo -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-:

10 et.9) hacer reaccionar 2-metoxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona con oxalato de dietilo en presencia de hidruro de sodio, para obtener el compuesto de fórmula (XI)



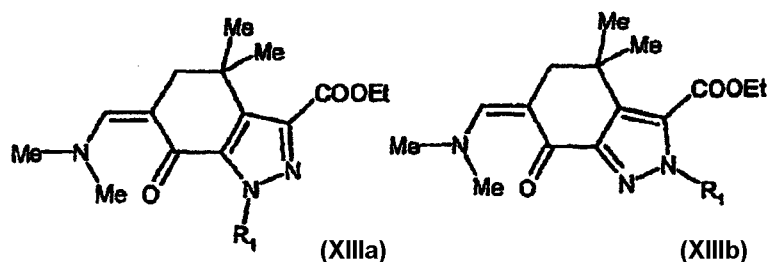
et.10) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un derivado de hidrazina de fórmula (III) según una cualquiera de las etapas previas (et.2a) o (et.2b) para obtener el compuesto de fórmula (XIIa) o (XIIb)



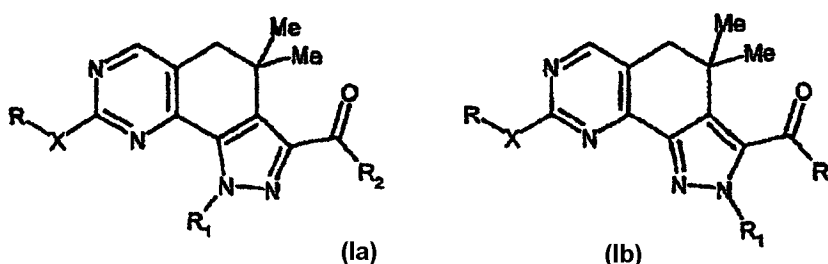
15

en donde R<sub>1</sub> es como se definió anteriormente;

et.11) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb) con acetal di-ter-butílico de dimetilformamida para obtener un compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb)



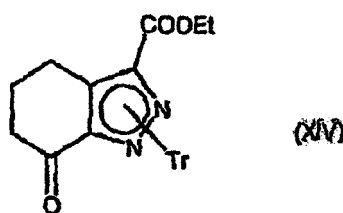
5 et.12) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb) con un derivado de guanidina de fórmula (VI), para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



en donde R y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente, X es -NH-, y R<sub>2</sub> es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

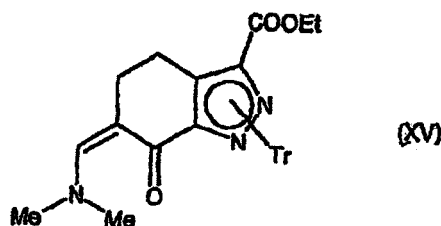
(4) cuando, en la fórmula (Ib), R<sub>1</sub> está enlazado directamente a R<sub>2</sub> para dar una estructura anular tetracíclica:

10 et.13) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, obtenido según (et.2) del procedimiento, con cloruro de trifenilmetilo para obtener un compuesto de fórmula (XIV)

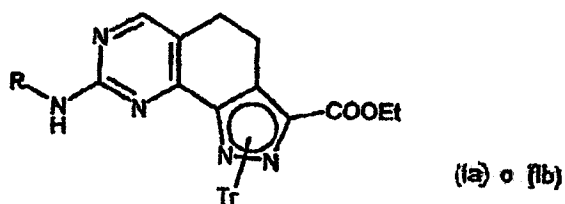


en donde Tr representa tritilo (trifenilmetilo);

15 et.14) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con acetal di-terc-butílico de dimetilformamida, como se expone en la etapa (et.3), para obtener un compuesto de fórmula (XV)



et.15) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) con un derivado de guanidina adecuado de fórmula (VI), como se expone en la etapa (et.4b), para obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)

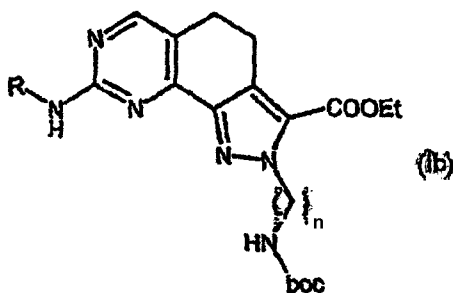


en donde R es como se definió anteriormente, X es NH, R<sub>1</sub> es tritilo y R<sub>2</sub> es metoxi;

- 5 et.16) hacer reaccionar el compuesto anterior de fórmula (Ia) o (Ib) bajo condiciones ácidas, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; et.17) hacer reaccionar el compuesto anterior de fórmula (Ia) o (Ib) con un agente de alquilación adecuado de fórmula (XVI) en presencia de terc-butilato de litio

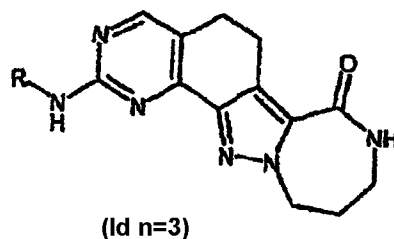
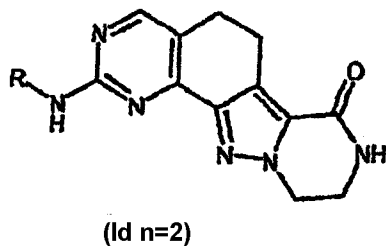


- 10 en donde n es 2 o 3, para obtener un compuesto de fórmula (Ib)



en donde n y R son como se definieron anteriormente;

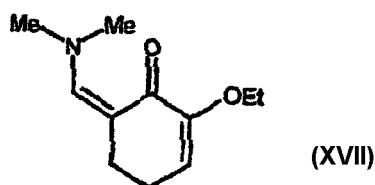
- 15 et.18) hacer reaccionar el compuesto anterior de fórmula (Ib) bajo condiciones ácidas, para convertir el grupo terc-butoxicarbonilamino en amino (desprotección) y hacerlo reaccionar con carbonato de cesio (CsCO<sub>3</sub>) para obtener uno cualquiera de los dos compuestos de fórmula (I)



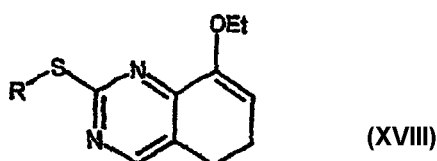
en donde R es como se definió anteriormente, y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

(5) cuando  $R_2$  es un grupo voluminoso:

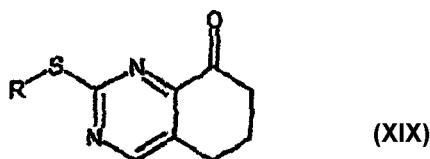
et.19) hacer reaccionar 2-etoxi-2-ciclohexenona con acetal di-terc-butílico de dimetilformamida, como se indica en la etapa (et.3), para obtener un compuesto de fórmula (XVII)



5 et.20) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con un derivado de fórmula (VII), según la etapa (et.4c), para obtener un compuesto de fórmula (XVIII)

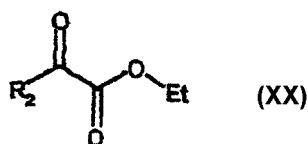


en donde R es como se definió anteriormente; y posteriormente tratarlo bajo condiciones ácidas para obtener un compuesto de fórmula (XIX)

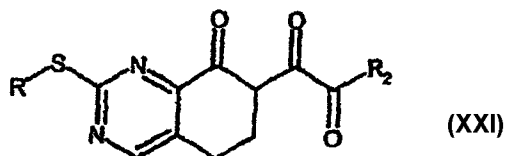


10

et.21) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XX)



en donde  $R_2$  es un grupo voluminoso, para obtener un compuesto de fórmula (XXI)



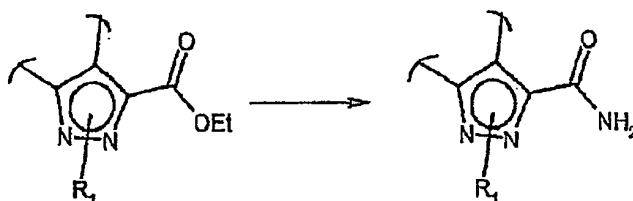
15 et.22) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con un derivado de hidrazina de fórmula (III), según la etapa (et.1) del procedimiento, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde R y  $R_1$  son como se definieron anteriormente, X es -S- y  $R_2$  es un grupo voluminoso; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I).

21. El procedimiento de la reivindicación 20, en donde los compuestos de fórmula (I) que se obtienen en una cualquiera de las etapas (et.4a), (et.4b), (et.4c), (et.8), (et.12), (et.13), (et.18) y (et.22), son convertidos en otros compuestos de fórmula (I), procedimiento que comprende convertir esos compuestos de fórmula (I):

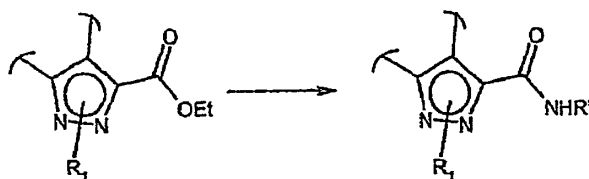
20



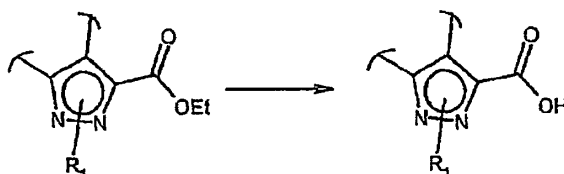
et.23) en donde R<sub>2</sub> es etoxi en los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R<sub>2</sub> es amino por tratamiento con hidróxido de amonio



5 et.24) en donde R<sub>2</sub> es etoxi en los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>2</sub> es un grupo -NHR", en donde R" es como se definió anteriormente, por tratamiento con una amina de fórmula R"-NH<sub>2</sub> (XXII)



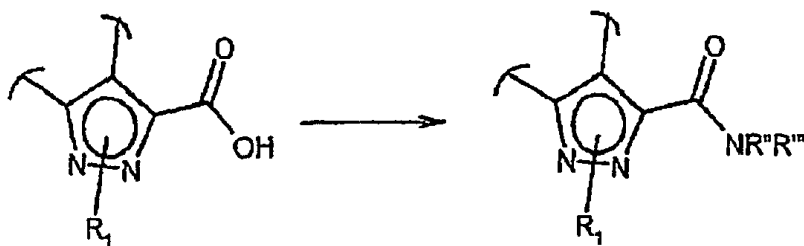
et.25) en donde R<sub>2</sub> es etoxi en los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>2</sub> es un grupo -OH mediante hidrólisis ácida o básica



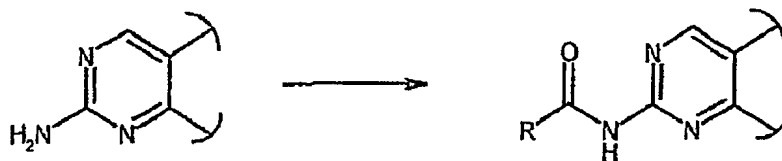
10 et.26) en donde R<sub>2</sub> es -OH en los compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>2</sub> es un grupo -NR"R"' o -N(OH)R" y R" y R"' son como se definieron anteriormente, mediante reacción con un derivado de fórmula (XXIII) o (XXIV)



bajo condiciones básicas y en presencia de un agente de condensación adecuado



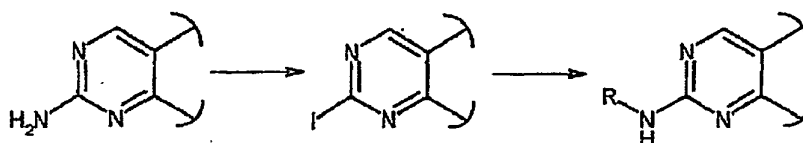
15 et.27) en donde R es hidrógeno y X es -NH- en los compuestos de fórmula (I) en donde R es distinto de hidrógeno como se definió anteriormente, y X es -CONH-, mediante reacción con un compuesto de fórmula R-COCl (XXV)



et.28) en donde R es hidrógeno y X es -NH- en los compuestos de fórmula (I) en donde R es distinto de hidrógeno como se definió anteriormente, y X es -NH-CO-NR-, mediante reacción con un isocianato de fórmula R-NCO (XXVI)

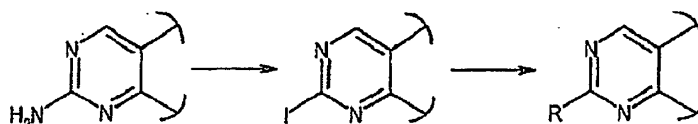


5 et.29) en donde R es hidrógeno y X es -NH- en los compuestos de fórmula (I) en donde R es arilo y X es -NH-, convirtiendo primero el grupo amino en yodo con nitrito de iso-amilo y diyodometano o yoduro de cesio, en presencia de yodo y CuI, y posteriormente hacer reaccionar el yododerivado con una arilamina de fórmula R-NH<sub>2</sub> (XXVII), en presencia de acetato de paladio y (2,2'-bis(difenilfosfina))-1,1'-binaftaleno (BINAP)

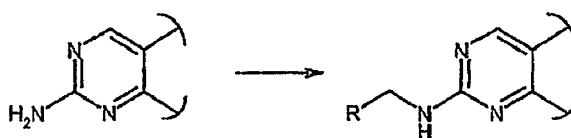


10 et.29a) en donde R es hidrógeno y X es -NH- en los compuestos de fórmula (I) en donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, y X es -NH-, convirtiendo primero el grupo amino en yodo, como se describió en la etapa previa (et.29), y posteriormente hacer reaccionar el yododerivado con una alquil-, cicloalquil-, cicloalquil-alquil-, arilalquil-, heterociclil- o heterociclilalquil- amina de fórmula RNH<sub>2</sub> (XXVII), en donde R es como se definió en la misma;

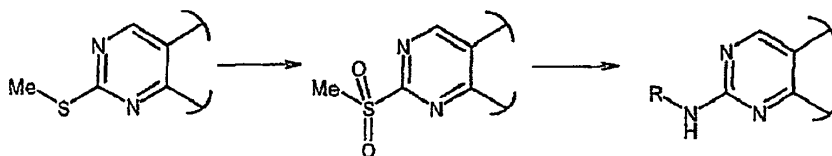
15 et.30) en donde R es hidrógeno y X es -NH- en los compuestos de fórmula (I) en donde R es arilo y X es un enlace simple, convirtiendo primero el grupo amino en yodo, según la etapa anterior (et.29), y posteriormente haciendo reaccionar el yododerivado con un ácido arilborónico de fórmula R-B(OH)<sub>2</sub> (XXVIII), en presencia de un derivado de paladio



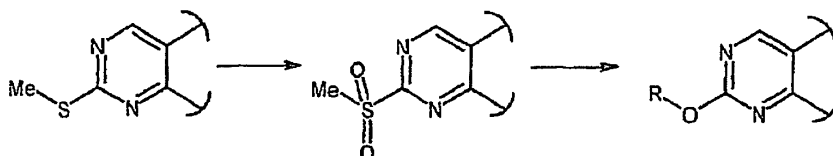
20 et.31) en donde R es hidrógeno y X es -NH- en los compuestos de fórmula (I) en donde R es arilmetilo y X es un enlace simple, por reacción con un aril-aldehído de fórmula R-CHO (XXIX) en presencia de cianoborohidruro de sodio (NaBH<sub>3</sub>CN)



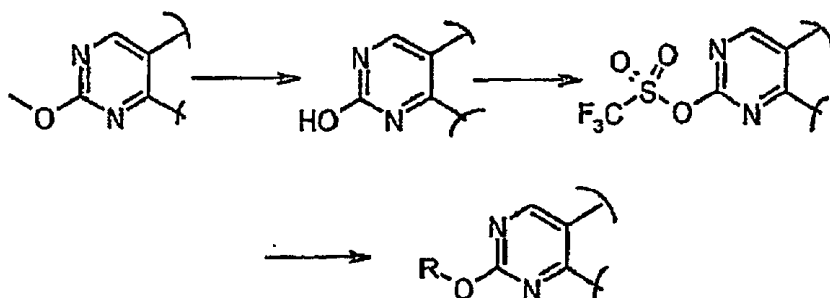
25 et.32) en donde R es metilo, y X es -S- en los compuestos de fórmula (I) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, convirtiendo primero el grupo RS- en RSO<sub>2</sub>- bajo condiciones oxidativas, y haciendo reaccionar después el derivado de sulfonilo con una amina de fórmula R-NH<sub>2</sub> (XXVII) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido



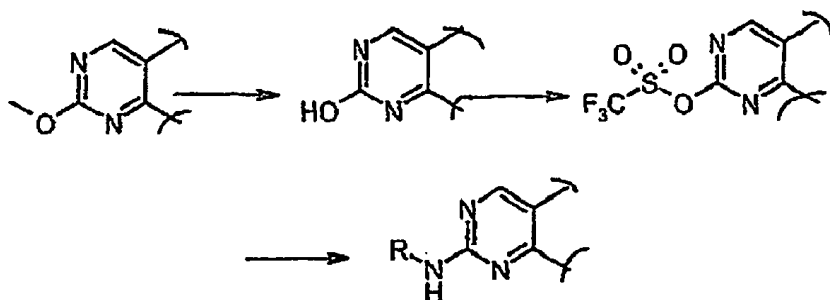
et.33) en donde R es metilo y X es -S- en los compuestos de fórmula (I) en donde R es distinto de metilo y X es -O-, convirtiendo primero el grupo RS- en RSO<sub>2</sub>- según la etapa (et.32) y haciendo reaccionar después el derivado de sulfonilo con un compuesto de fórmula R-OH (XXX)



- 5 et.33a) en donde R es metilo y X es -O- en los compuestos de fórmula (I) en donde R es distinto de metilo y X es -O-, convirtiendo primero el grupo MeO- en HO-, haciéndolo reaccionar después con un agente de trifilación para obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula R-OH (XXX)



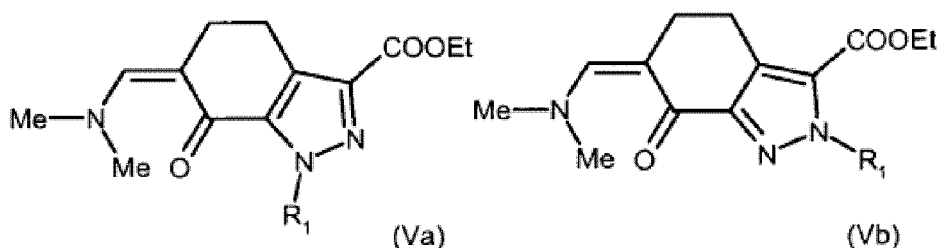
- 10 et.33b) en donde R es metilo y X es -O- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, y X es -NH-, convirtiendo primero el grupo MeO- en HO-, haciéndolo reaccionar después con un agente de trifilación para obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente haciéndolo reaccionar con una amina de fórmula R-NH<sub>2</sub> (XXVII) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterocicilalquilo  
15 opcionalmente sustituido



- 20 et. 33c) en donde R es metilo y X es -O- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde R es un arilo y X es -NH-, convirtiendo primero el grupo MeO- en -OH, haciéndolo reaccionar después con un agente de trifilación para obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente haciéndolo reaccionar con una amina de fórmula RNH<sub>2</sub> (XXVII) en donde R es un arilo opcionalmente sustituido en presencia de acetato de paladio y BINAP;

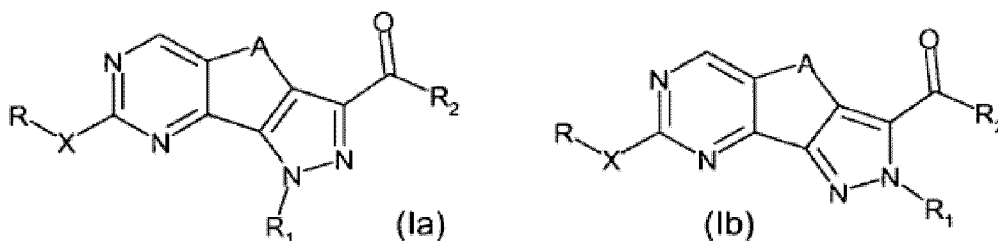
et.34) en donde A es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (I) en donde A es un grupo -CH=CH-, bajo condiciones operativas de deshidrogenación en presencia de un catalizador de Pd o Pt.

22. Un compuesto de fórmula (Va) o (Vb), definido en la etapa (et. 3) de la reivindicación 20



en donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, a condición de que los compuestos de fórmula (Va) en donde  $R_1$  es un fenilo opcionalmente sustituido estén excluidos.

23. Una colección de dos o más compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



en la que

R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

X es un enlace simple o un radical divalente seleccionado de  $-NR'$ ,  $-CONR'$ ,  $-NH-CO-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-SO_2-$ , en donde  $R'$  es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R y  $R'$  pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

$R_1$ , unido a uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol según las fórmulas (Ia) o (Ib), representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, en la fórmula (Ib),  $R_1$  es un grupo  $-(CH_2)_n-NH-$  divalente que está enlazado a  $R_2$ , en donde n es 2 o 3; en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo ( $=O$ ), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio;

$R_2$  es un grupo seleccionado de  $-NR''R'''$ ,  $-N(OH)R''$ ,  $-OR''$  o  $-R''$ , en donde  $R''$  y  $R'''$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo  $C_3-C_6$ , arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,  $R''$  y  $R'''$  pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

A es un grupo divalente seleccionado de  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$  o  $-CH=CH-$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de pirazoloquinazolina de fórmula (Ia) o (Ib) definido en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 25. Una composición farmacéutica según la reivindicación 24, que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos.

26. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) definido en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas del mismo definidas en la reivindicación 24, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, independiente o secuencial en terapia anticáncer.

27. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) definido en la reivindicación 1 para uso como medicamento.

10