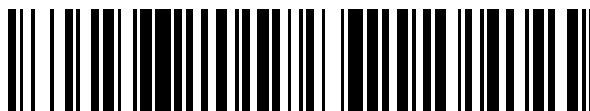


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 696**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 295/135** (2006.01)

**C07D 295/155** (2006.01)

**C40B 40/04** (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: **17.12.2007 E 07857726 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2125822**

54 Título: **Derivados de pirazoloquinazolina sustituidos, procedimientos para su preparación y su uso como inhibidores de la quinasa**

30 Prioridad:

**21.12.2006 EP 06126902**

**08.10.2007 EP 07118039**

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

**28.01.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CARUSO, MICHELE;  
BERIA, ITALO;  
BRASCA, MARIA GABRIELLA;  
FERGUSON, RON;  
POSTERI, HELENA y  
VALSASINA, BARBARA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 527 696 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 pirazoloquinazolina sustituidos, procedimientos para su preparación y su uso como inhibidores de la quinasa

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos de pirazoloquinazolina sustituidos, que modulan la actividad de las proteína quinasa. Los compuestos de esta invención son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad de la proteína quinasa mal regulada. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y proporciona también métodos para el tratamiento de enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. El uso de inhibidores de la mitosis en la terapia del cáncer es una estrategia clínica ampliamente aceptada para el tratamiento de una amplia gama de cánceres humanos. Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina) trabajan o mediante la estabilización o mediante la desestabilización de los microtúbulos con consecuencias catastróficas en las células que progresan a través de la mitosis. Son la primera línea terapéutica para varios tipos de tumores y la segunda línea para tumores de ovario refractarios a cisplatino, de pulmón, vejiga y esófago (taxanos). Sin embargo, debido al papel de los microtúbulos en procesos tales como el movimiento de las células, fagocitosis y el transporte axonal ciertas toxicidades tales como la neuropatía periférica se observan con frecuencia con estos agentes. La progresión a través de la mitosis es un requisito de todas las células en proliferación y por tanto las terapias contra el cáncer que tiene objetivos en la mitosis son generalmente aplicables a una amplia gama de tipos de tumores. Varias proteína quinasa desempeñan un papel clave en la orquestación del ciclo celular y algunas de ellas ya están sujetas a las terapias dirigidas en el entorno oncológico incluyendo Cdk-2 y Aurora-A. La fidelidad de la mitosis es de suma importancia y varios "puntos de control" existen en las células normales para mantener la integridad cromosómica durante el ciclo celular. Estos puntos de control a menudo desaparecen durante la transformación oncogénica y esto permite que las células cancerosas toleren la inestabilidad aneuploide y cromosómica. La inhibición de la mitosis en las células tumorales del "punto de control comprometido" debería tener consecuencias catastróficas a medida que las células cancerosas tratan de llevar adelante una mitosis aberrante.

La familia de quinasa tipo Polo, que comprende las 4 serina/treonina quinasa (Plk-1-4), está predominantemente involucrada en la entrada, progresión y salida de la mitosis. Estas quinasa se caracterizan por tener un dominio de quinasa N-terminal y un dominio de C-terminal único, "Polo-Box". Este dominio es responsable de la orientación de la quinasa hacia varias estructuras mitóticas (centrosomas, cinetocoros, los polos del huso, cuerpo central) y la regulación temporal y espacial de PLK son importantes para la progresión normal a través de la mitosis (revisado en van Vugt y Medema, *Oncogene* 2005, 24(17):2844-59; Barr et al, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004, 5(6):429-40; Dai y Cogswell, *Prog Cell Cycle Res.* 2003, 5:327-34; Glover et al, *Genes Dev.* 1998, 12(24):3777-87). El miembro mejor caracterizado de la familia es Plk-1 y su actividad ha sido implicada en varios procesos durante la mitosis incluyendo la transición G2/M mediante la regulación de la actividad de Cdk-1 de múltiples maneras (la activación de Cdc25c, traslocación nuclear de la ciclina B, inactivación de Myt-1 y Wee-1) (Inoue et al, *EMBO J.* 2005, 24(5):1057-67; van Vugt et al, *J Biol Chem.* 2004, 9(35):36841-54; Watanabe et al, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101(13):4419-24 2004; Nakajima et al, *J Biol Chem.* 2003, 278(28):25277-80; Toyoshima-Morimoto et al, *J Biol Chem.* 2002, 277(50):48884-8; Bartholomew et al, *Mol Cell Biol.*, 2001 21(15):4949-59; Qian et al, *Mol Biol Cell.* 2001, 12(6):1791-9; Roshak et al, *Cell Signal.* 2000, 12(6):405-11); la maduración y la separación del centrosoma; la regulación de la cohesión del brazo cromosómico en la profase y la separación de cromátidas hermanas en la transición metafase/anafase; activación de la promoción de complejos anafase para iniciar la salida de la mitosis; y citocinesis. Plk-1 está sobre expresada en varias células tumorales, incluyendo carcinomas de mama, de ovario, de pulmón no de células pequeñas, de colon, cabeza y cuello, de endometrio y esofágicos y su sobreexpresión a menudo se correlaciona con un mal pronóstico.

45 La interrupción de la función de Plk-1 por diversos medios en las células tumorales (ARNsi y ablación antisentido, proteínas negativas dominantes e inmunodepleción) origina una mitosis aberrante seguido por una catástrofe mitótica mientras que causa una detención del ciclo celular "mediada por el punto de control" en las células normales. Por lo tanto, la atenuación farmacológica de la función de Plk-1 puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de varios cánceres diversos.

#### 50 Compendio de la invención

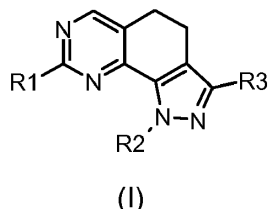
Derivados fusionados de pirimidina bicíclicos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas se describen en el documento de patente internacional WO 96/40042 en el nombre de Pfizer Inc.

Derivados de pirimidina policíclicos fusionados como inhibidores de proteína quinasa se describen también en los documentos de patente internacional WO 98/58926 y WO 98/28281, ambos en el nombre de Celltech Therapeutics Ltd. Compuestos de pirazol tricíclicos fusionados conocidos en la técnica como inhibidores de proteína quinasa se describen en los documentos de patente internacional WO 03/070236 y WO 03/070706, en el nombre de Pharmacia Italia S.P.A. y Pharmacia Corp. respectivamente.

Derivados de pirazoloquinazolina que poseen actividad inhibitoria de quinasa han sido descritos también en el documento de patente internacional WO 04/104007, en el nombre del propio solicitante.

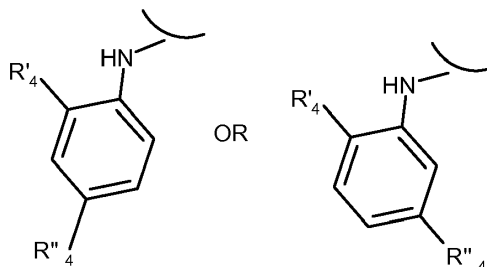
A pesar de estos desarrollos, aún hay necesidad de agentes eficaces para dichas enfermedades. Los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de la fórmula (I), descritos a continuación, son inhibidores de la quinasa y por ello son útiles en terapia como agentes antitumorales y carecen, en términos de ambos toxicidad y efectos secundarios, de los inconvenientes mencionados anteriormente asociados con los fármacos antitumorales actualmente disponibles.

Por tanto, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de pirazoloquinazolina sustituido representado por la fórmula (I):



en donde

R1 es un arilamino sustituido en orto de la fórmula:



en donde R'<sub>4</sub> y R''<sub>4</sub> son independientemente seleccionados de un grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi, arilo, heterociclilo, metileno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, heterociclilcarbonilo, alquilidenoamino, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterocicliloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, arilitio, alquilitio, fosfonato y alquifosfonato;

R2 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno lineal o ramificado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino lineal o ramificado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo;

R3 es CO-OR' o CO-NR''R'', en donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y heterociclilo o R' y R'' tomados juntos con el átomo de hidrógeno al cual están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona métodos de sintetizar los compuestos de pirazoloquinazolinas sustituidas, representados por la fórmula (I), preparados a través de un proceso que consiste en transformaciones sintéticas estándar.

La presente invención también describe un método para tratar enfermedades causadas por, y/o asociadas con la actividad de la proteína quinasa desregulada, particularmente la familia PLK, la proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, quinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, familia de la quinasa Cdk/ciclina, más particularmente PLK-1 y PLK-3, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto de pirazoloquinazolina sustituido representado por la fórmula (I) como se definió anteriormente.

Un método preferido descrito en la invención presente es para tratar una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad de la proteína quinasa desregulada seleccionada del grupo que consiste en el cáncer, desórdenes proliferativos de la célula, infecciones víricas, desórdenes neurodegenerativos y desórdenes autoinmunes.

- 5 Otro método descrito por la invención presente es para tratar tipos específicos de cáncer que incluye pero no está limitado a: carcinomas tal como el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide incluyendo la leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje
- 10 mielóide, incluyendo la leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo el fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, incluyendo el melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular del tiroides y sarcoma de Kaposi.
- 15 Otro método preferido de la presente invención es para el tratamiento de trastornos específicos de proliferación celular tales como, por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociadas con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis postquirúrgica.

- 20 Otro método preferido de la presente invención es para el tratamiento de infecciones víricas en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por el VIH.

Además, el método de la presente invención también proporciona angiogénesis tumoral y la inhibición de la metástasis así como el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y la enfermedad del hospedante contra el injerto.

- 25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

- 30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tal como la terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de matrixmetaloproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tiroxinoquinasa, agentes del receptor del factor anticrecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de la vía de la transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a la tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.
- 35

### Descripción detallada de la invención

- 40 A menos que se especifique lo contrario, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) per se así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos de los hidratos, solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

Los N-óxidos son compuestos de la fórmula (I) en donde el nitrógeno y el oxígeno están unidos a través de un enlace dativo.

- 45 Si un centro quiral u otra forma de centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas del tal isómero o isómeros, que incluye enantiómeros y diastereoisómeros, están destinadas a ser cubiertos en este documento. Los compuestos que tienen un centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enantiomérica enriquecida, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual se puede usar solo. En los casos en los que los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los isómeros trans (E) están dentro del alcance de esta invención.

- 50 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida dentro de esta invención ya sea existente en equilibrio o predominantemente en una forma.

- 55 En la presente descripción, a menos que se especifique lo contrario, con el término "arilamino sustituido en orto", el cual representa R1, pretendemos cualquier grupo arilo unido al resto de la molécula a través del resto -(NH)-, dicho resto arilamino está sustituido en posición orto (posición 2), y también sustituido en las posiciones 4 o 5.

- Con el término "arilo" se denominan grupos carbocíclicos o grupos heterocíclicos, que contienen de 1 a 2 restos de anillo, fusionados o unidos uno a otro por enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos es aromático; si está presente, cualquier anillo heterocíclico aromático también referido como grupo heteroarilo, comprende un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, NH, O o S. Ejemplos de grupos arilo según la invención son, por ejemplo, fenilo, bifenilo,  $\alpha$ - o  $\beta$ -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.
- Con el término alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> "lineal o ramificado", que por lo tanto comprende alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, se denomina 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 semejantes. Con el término "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado" se denomina cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, y semejantes.
- Con el término "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado" se denomina cualquier grupo tal como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y semejantes.
- Con el término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se denomina, a menos que se especifique de otra forma, anillos monocíclicos de 3 a 6 miembros todos átomos de carbono, que pueden contener uno o más dobles enlaces pero que no tienen un sistema de electrones  $\pi$  conjugados completamente. Ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.
- Con el término "heterocíclico" (también conocido como "heterocicloalquilo") se denomina un anillo carbocíclico de 3- a 7-miembros, saturado o parcialmente insaturado donde uno o más de los átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos no limitativos de grupos heterocíclicos son, por ejemplo, el pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.
- Según la presente invención y a menos que se especifique de otra manera, cualquiera de los grupos anteriores R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R', y R" pueden estar opcionalmente sustituidos, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocíclico, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocíclicoxi, metilendioxo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquenilo, heterocíclicarbonilo, alquilidenoamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, heterocíclicoxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocíclicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocíclicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocíclicilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocíclicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocíclicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocíclicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquiltiofosfonato.
- A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar adicionalmente sustituido con uno o más de los grupos mencionados anteriormente.
- A este respecto, con el término halógeno se quiere decir un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.
- Con el término ciano se quiere decir un resto -CN.
- Con el término nitro se quiere decir un grupo -NO<sub>2</sub>.
- Con el término alquenilo o alquinilo se quiere decir cualquiera de los grupos alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados mencionados anteriormente que además llevan un enlace doble o triple. Ejemplos no limitativos de grupos alquenilo o alquinilo de la invención son, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo, y similares.
- Con el término alquilo o alcoxi polifluorado se quiere decir cualquiera de los grupos alquilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anteriores lineales o ramificados que están sustituidos con uno o más átomos de flúor tales como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.
- Con el término alcoxi, ariloxi, heterocíclicoxi y sus derivados se quiere decir cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo o heterocíclico anteriores unidos al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno (-O-).
- De todo lo anterior, está claro para la persona versada en la técnica que cualquier grupo cuyo nombre sea un nombre compuesto tal como, por ejemplo, arilamino tiene que entenderse como convencionalmente construido por las partes de las que se deriva, por ejemplo por un grupo amino que está adicionalmente sustituido con arilo, en donde el arilo es como se definió anteriormente.

De forma similar, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, cicloalquiloalcoxicarbonilo y similares, incluyen grupos en donde los restos alquilo, alcoxi, arilo, cialoalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo son como se definieron anteriormente.

- 5 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, el 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. Preferiblemente, la sal de adición de ácido de los compuestos de la invención se selecciona entre la sal de clorhidrato o de mesilato.
- 10 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también incluyen las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente los hidróxidos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, carbonatos o bicarbonatos, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en donde:

- 15 R<sub>3</sub> es CO-OH o CO-NR'R", en donde R' y R" son como se definieron anteriormente.

Una clase adicional preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en donde: R<sub>2</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>.

Una clase particularmente preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en donde:

R<sub>3</sub> es CO-NR'R", en donde R' y R" son como se definieron anteriormente.

- 20 Compuestos preferidos específicos de fórmula (I) son los compuestos listados a continuación (para el significado de los códigos, véase la sección de Ejemplos):

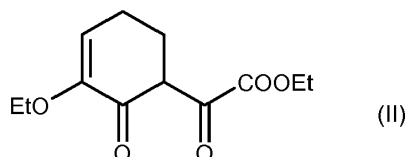
- 4) 8-[2-Acetil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A39B1C1Z);
- 25 5) 8-[2-Acetil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina]-1-(2-fluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A39B2C1Z);
- 7) 1-Metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B1C1Z);
- 8) 1-Metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (AS1B1C2Z);
- 30 9) 1-Metil-8-[2-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A85B1C1Z);
- 10) 8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-(2-fluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (AS1B2C1Z);
- 35 11) 1-Metil-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A48B1C1Z);
- 12) 1-Metil-8-(2-trifluorometoxi-5-piperazin-1-il-fenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A97B1C1Z);
- 13) 1-Metil-8-[2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A98B1C1Z);
- 40 14) 1-Metil-8-[5-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A99B1C1Z);
- 15) Metilamida del ácido 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (A51B1C4Z);
- 45 16) Metilamida del ácido 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (A85B1C4Z);
- 17) 1-Metil-8-[2-metil-5-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A87B1C1Z);

- 18) 1-Metil-8-[2-metil-4-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A86B1C1Z);
- 19) 1-Metil-8-{2-trifluorometoxi-5-[(1-metil-piperidina-4-carbonil)-amino]-fenilamina}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A82B1C1Z);
- 5 21) 8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio (AS1B1C3Z);
- 24) 1-Etil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B7C1Z);
- 10 25) 2,2,2-Trifluoro-etil)amida del ácido 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (A51B1C7Z);
- 26) 1-(2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (AS1BSC1Z);
- 27) 8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-vinil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B10C1Z);
- 15 28) 1-(2-Cloro-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B9C1Z);
- 29) 8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B8C1Z);
- 30) 1-(2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio (A51B5C3Z);
- 31) 1-(2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A51B5C2Z);
- 32) 1-Metil-8-[5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A113B1C1Z);
- 25 33) 1-Metil-8-[5-(1-metil-piperidina-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A114B1C1Z);
- 34) 8-(5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A49B1C1Z), y
- 30 35) 8-(5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A49B8C1Z).

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

Las presentes invenciones también proporcionan un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se definieron anteriormente, caracterizado porque el procedimiento comprende:

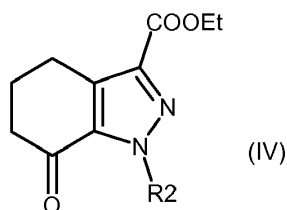
- 35 etapa 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II):



con un derivado de hidrazina de fórmula (III):



- 40 en donde R2 es como se definió anteriormente, en presencia de ácido acético para dar un compuesto de fórmula (IV):



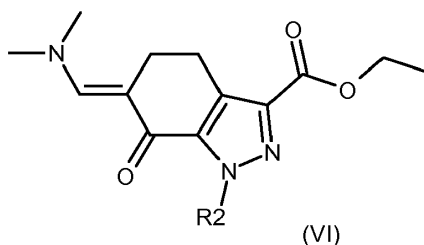
en donde R2 es como se definió anteriormente; o

alquilar un compuesto de fórmula (IV) en donde R2 es hidrógeno con un compuesto de fórmula (V):



- 5 en donde Y es un grupo saliente adecuado tal como un mesilo, tosilo, halógeno, y R2 es como se definió anteriormente pero no es hidrógeno, para dar un compuesto de la fórmula (IV) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no es hidrógeno;

etapa 2) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con dimetilformamida-di-terc-butylacetato o dimetilformamida-diisopropilacetato para dar un compuesto de la fórmula (VI):



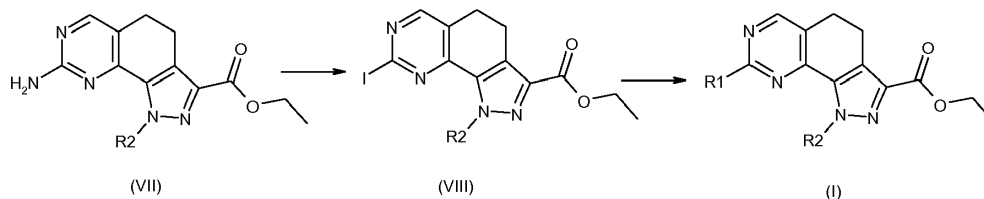
10

en donde R2 es como se definió anteriormente;

etapa 3.) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) según cualquiera de las etapas alternativas (etapa 3a) o (etapa 3b):

15

etapa 3a) con guanidina para dar un compuesto de la fórmula (VII), en donde R2 es como se definió anteriormente; convertir el grupo amino del compuesto resultante de fórmula (VII) a yodo, y después hacer reaccionar el derivado de yodo resultante de fórmula (VIII) con una arilamina sustituida en orto de fórmula R1-H (IX) en donde R1 es como se definió anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I):

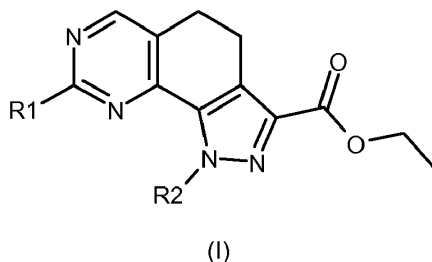


en donde R1 y R2 son como se definió anteriormente;

- 20 etapa 3b) con un derivado de guanidina de fórmula (X):



en donde R1 es como se definió anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I)



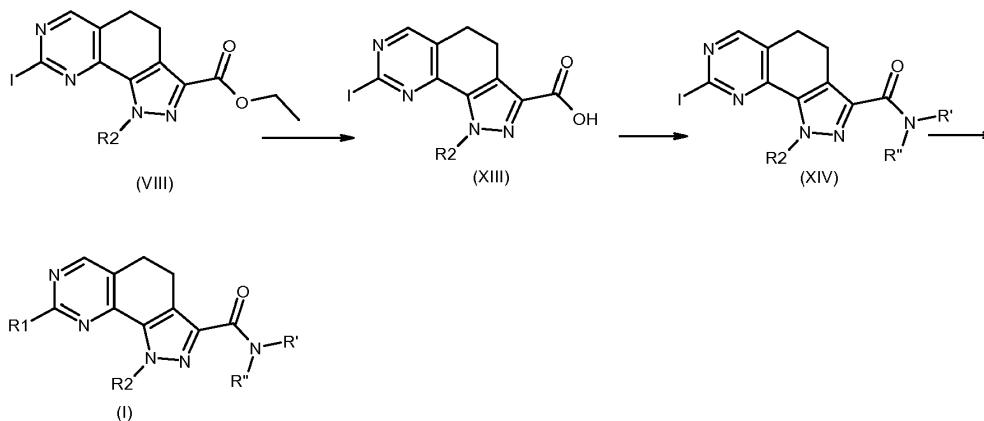
en donde R1 y R2 son como se definió anteriormente, y;



opcionalmente convertirlo en otros derivados de fórmula (I) y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, caracterizado porque el procedimiento comprende:

- 5 etapa 4.) convertir el grupo etoxicarbonilo del compuesto de fórmula (VIII) como se definió anteriormente, a un compuesto de fórmula (XIII) o su sal correspondiente por medio de hidrólisis ácida o básica; convertir el compuesto resultante de fórmula (XIII) o la sal correspondiente en el compuesto de fórmula (XIV) por medio de una reacción en condiciones básicas y en presencia de un agente de condensación adecuado, con una amina de la fórmula R'R''-NH (XI) en donde R' y R'' son como se definió anteriormente; hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) con una arilamina sustituida en orto de fórmula R1-H (IX) en donde R1 es como se definió anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (I):

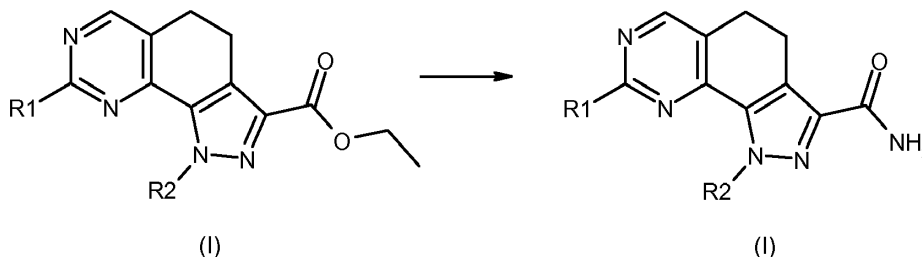


en donde R1 y R2 son como se definió anteriormente, y

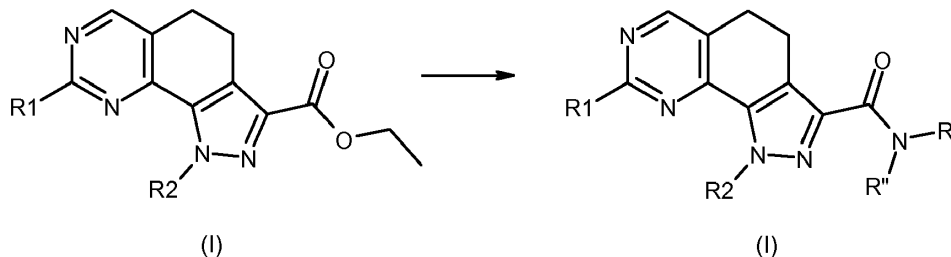
opcionalmente convertirlo en otros derivados de fórmula (I) y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 15 Como se definió anteriormente, los compuestos de fórmula (I) que se preparan según el procedimiento objeto de la invención, pueden convertirse convenientemente en otros compuestos de fórmula (I) operando según condiciones sintéticas bien conocidas, lo que sigue son ejemplos de conversiones posibles:

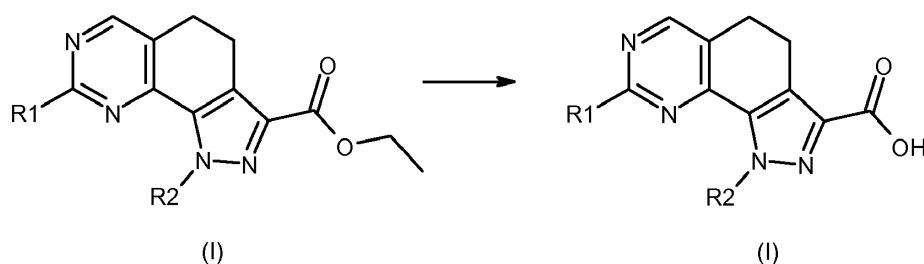
a) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es etoxicarbonilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es aminocarbonilo mediante tratamiento con hidróxido amónico:



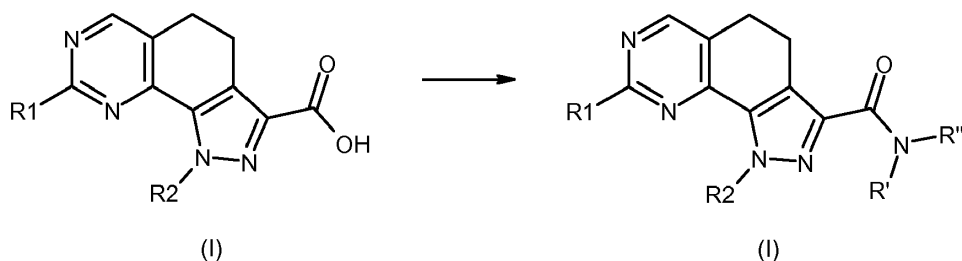
- 20 b) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es etoxicarbonilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es un grupo CO-NR'R'' mediante tratamiento con una amina de fórmula R'R''-NH (XI), en donde R' y R'' son como se definieron anteriormente:



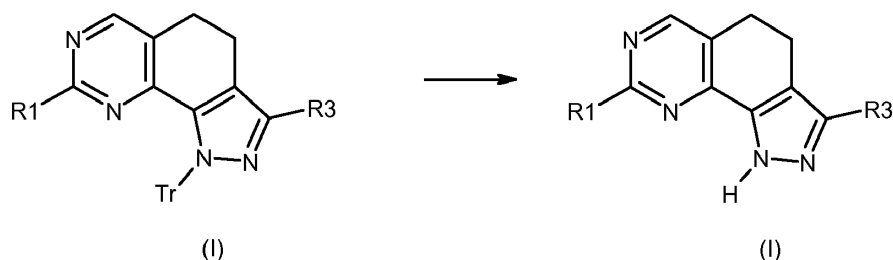
- 25 c) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es etoxicarbonilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es un grupo CO-OH o la sal correspondiente por medio de hidrólisis ácida o básica:



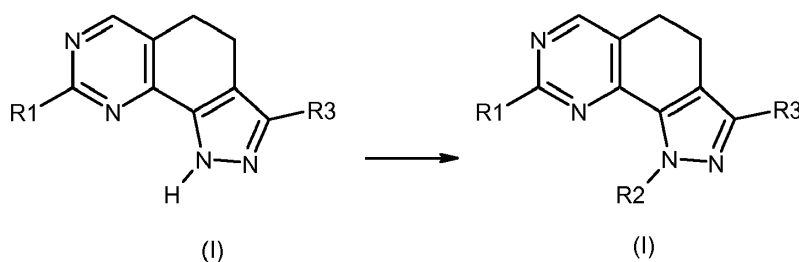
- d) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es CO-OH o la sal correspondiente en un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es un grupo CO-NR'R'' por medio de la reacción con una amina de fórmula R'R''-NH (XI) en condiciones básicas y en presencia de un agente de condensación adecuado, en donde R' y R'' son como se definieron anteriormente:



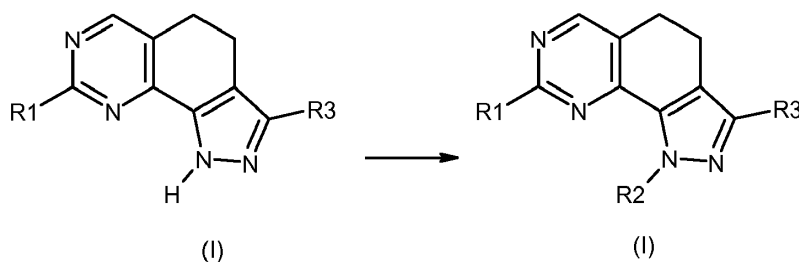
- e) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es tritilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es hidrógeno, en condiciones ácidas:



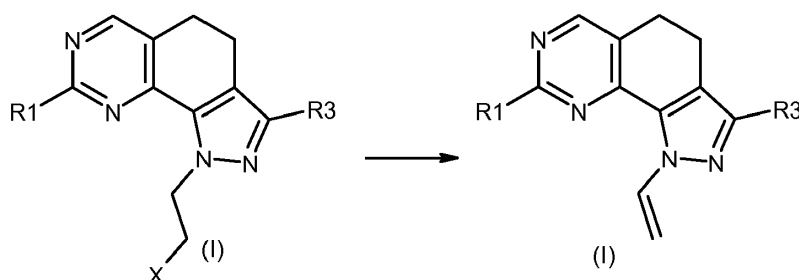
- f) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es hidrógeno en un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no hidrógeno, por medio de reacción con un alcohol de fórmula R2-OH (XII) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no hidrógeno:



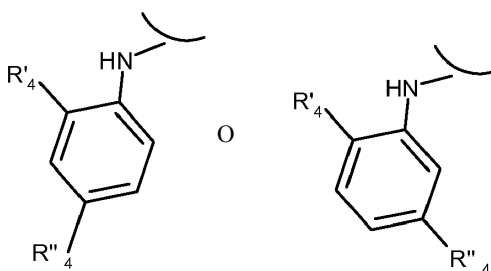
- g) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es hidrógeno en un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no hidrógeno, por medio de la reacción con un compuesto de fórmula R2-X (XV) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no hidrógeno y X es halógeno:



h) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es un haloetilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es vinilo:



i) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R1 es una arilamina sustituida en orto de fórmula:



5

en donde R'4 o R''4 es bromo, en un compuesto de fórmula (I) en donde R'4 o R''4 es un grupo -NR'R'' por medio de tratamiento con una amina de fórmula R'R''-NH (XI), en donde R' y R'' son como se definieron anteriormente.

El procedimiento anterior, en una cualquiera de las variantes anteriormente mencionadas, es un procedimiento de analogía que se puede llevar a cabo según métodos bien conocidos en la técnica.

10 Según la etapa (etapa 1) del procedimiento, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con el derivado de hidrazina de fórmula (III) en presencia de ácido acético, de manera que se obtiene un compuesto de fórmula (IV). La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente.

15 Opcionalmente, el compuesto de fórmula (IV) en donde R2 es hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto adecuado de fórmula (V) en presencia de una base tal como hidruro de sodio o trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano or dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo de desde temperatura ambiente a 100° C, para así obtener el compuesto (IV) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no hidrógeno.

20 Según la etapa (etapa 2) del procedimiento, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con dimetilformamida-di-terc-butilacetato o dimetilformamida-diisopropilacetato en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida, a fin de obtener los compuestos de fórmula (VI). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de desde temperatura ambiente a aproximadamente 80° C.

25 Según la etapa (etapa 3a) del procedimiento, el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con guanidina o sales de guanidina a fin de obtener un compuesto de fórmula (VII) por medio de la formación del anillo de pirimidina. Los compuestos de fórmula (I) en donde R1 representa un grupo arilamino sustituido en orto, pueden obtenerse por los correspondientes derivados de yodo de fórmula (VIII) que, a su vez, se preparan con los compuestos correspondientes de fórmula (VII).

La preparación de los derivados de yodo de fórmula (VIII) puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o dimetoxietano, a una temperatura en el intervalo de desde temperatura ambiente a aproximadamente 80° C, y durante un tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 48 horas.

30 La conversión subsiguiente del derivado de yodo de fórmula (VIII) en compuestos de fórmula (I) puede llevarse a cabo en presencia de una arilamina sustituida en orto de fórmula R1-H (IX) 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 potásico, fosfato potásico o carbonato de cesio, a una temperatura en el intervalo de desde temperatura ambiente a 110° C, y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas. Según la etapa (etapa 3b) del procedimiento, el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con derivados de guanidina de fórmula (X) a fin de obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I) por medio de la formación del anillo de pirimidina. Cualquiera de las reacciones anteriores se lleva a cabo según métodos convencionales. Por ejemplo, las reacciones con guanidina o sales de las mismas tales como el clorhidrato, carbonato o nitrato, o con el derivado de guanidina de fórmula (X),

35

como se establece en las etapas (etapa 3a) o (etapa 3b), se llevan a cabo en dimetilformamida a una temperatura en el intervalo de 80° C a temperatura de reflujo eventualmente en presencia de carbonato potásico.

Según la etapa (etapa 4) del procedimiento, los compuestos de fórmula (VIII) pueden convertirse en derivados de ácido carboxílico de fórmula (XIII) o la sal correspondiente por medio de condiciones de hidrólisis básicas o ácidas, ampliamente conocidas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden convertirse en derivados de carboxamida de fórmula (XIV) en donde R' y R" son como se definieron anteriormente. La reacción se lleva a cabo en presencia de cloruro amónico o una amina primaria o secundaria adecuada de fórmula (XI), en 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'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); pueden también requerirse cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol.

La conversión subsiguiente del compuesto de fórmula (XIV) al compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo y en presencia de una amina sustituida en orto de fórmula R1-H (IX), cantidades catalíticas de acetato de paladio, (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base tal como carbonato potásico, fosfato potásico o carbonato de cesio, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 110° C, y durante un tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas. Como se indica anteriormente, los compuestos de fórmula (I) preparados anteriormente pueden fácilmente convertirse en varios otros compuestos de fórmula (I) de la invención.

Como un ejemplo, compuestos de fórmula (I) que tienen R3 como un grupo etoxicarbonilo, o incluso como un grupo alcoxicarbonilo, pueden convertirse en una variedad de derivados según métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster (-COOR') en carboxamidas (-CONH<sub>2</sub>), carboxamides N-sustituidas (-CONHR'), carboxamides N,N-di-sustituidas (-CONR'R"), y ácidos carboxílicos (-COOH), por ejemplo como se definió en la conversión (a), (b) y (c).

Las condiciones operativas son aquellas ampliamente conocidas en la técnica y pueden comprender, por ejemplo, la conversión de un grupo carboxiéster en un grupo carboxamida, y la reacción con amoniaco o hidróxido amónico 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 amónico en una mezcla de metanol/dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50° C a aproximadamente 100°C.

Condiciones operativas análogas se aplican en la preparación de carboxamidas N-sustituidas o carboxamidas N,N-disustituidas en donde se utiliza una amina primaria o secundaria adecuada en lugar de amoniaco o hidróxido amónico. Alternativamente, pueden convertirse grupos carboxiéster en carboxamidas o carboxamidas N-sustituidas o carboxamidas N,N-disustituidas en condiciones básicas tales como bis-trimetilsililamida de litio 1 N en THF, usando cloruro amónico o una amina primaria o secundaria adecuada; preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo de 20° C a reflujo.

Así mismo, los grupos carboxiéster pueden convertirse en derivados de ácidos carboxílicos por medio de condiciones de hidrólisis básicas o ácidas, ampliamente conocidas en la técnica.

Según la conversión (d) del procedimiento, pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en donde R3 es un ácido carboxílico (-COOH) en derivados de carboxamida (-CONR'R") en donde R' y R" son como se indicó anteriormente.

La reacción se lleva a cabo en presencia de cloruro amónico o una amina primaria o secundaria adecuada de fórmula (XI), en 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'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); pueden también requerirse cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol. Según la conversión (e), el grupo tritilo de los compuestos de fórmula (I) se elimina bajo condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético y en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano, para dar lugar al compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R2 es hidrógeno.

Según la conversión (f) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en donde R2 es hidrógeno se hacen reaccionar con un alcohol de fórmula R2-OH (XII) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no hidrógeno, en presencia de di-t-butilazadicarboxilato y trifenilfosfina o trifenilfosfina en un soporte de resina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a fin de obtener los compuestos correspondientes de fórmula (I).

Según la conversión (g) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en donde R2 es hidrógeno se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula R2-X (XV) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no hidrógeno y X es halógeno preferiblemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base como carbonato de

cesio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida, a fin de obtener los compuestos correspondientes de fórmula (I).

5 Según la conversión (h) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en donde R2 es un haloetilo, preferiblemente cloroetilo, se tratan con una base, preferiblemente DBU, a una temperatura en el intervalo de 20° C a 80° C, a fin de obtener los compuestos correspondientes de fórmula (I) en donde R2 es vinilo.

10 Según la conversión (i) del procedimiento, la conversión de un compuesto de fórmula (I) en donde R1 es una arilamina sustituida en orto que lleva en cualquier posición un bromo, en un compuesto de fórmula (I) en donde R1 es una arilamina sustituida en orto que lleva en cualquier posición un grupo -NR'R", se puede lograr con una variedad de formas según métodos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dioxano por tratamiento con una amina de fórmula R'R"-NH (XI), y en presencia de cantidades catalíticas de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo y una base tal como LiN(TMS)<sub>2</sub> a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 1 a aproximadamente 24 horas.

15 De todo lo anterior queda claro para la persona experta que desde cualquier compuesto de fórmula (I) que lleve un grupo funcional que puede derivatizarse adicionalmente a otro grupo funcional, trabajando según métodos bien conocidos en la técnica puede llegarse a otros compuestos de fórmula (I), que se entiende están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Según cualquier variante del procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), los materiales de partida y cualquier otro reactivo son conocidos o fácilmente preparados según métodos conocidos. Como ejemplo, aunque el material de partida de los compuestos de fórmula (II) está disponible comercialmente, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar como se describe en el documento de patente internacional WO 04/104007 mencionado anteriormente. Los compuestos de fórmula (III), (V), (XII) y (XV) están disponibles comercialmente. Algunos compuestos de fórmulas (IX), (X) y (XI) están disponibles comercialmente, otros se prepararon, véase los ejemplos siguientes 28 a 35 y 43 a 44.

25 De todo lo anterior queda claro para la persona experta que cuando se preparan los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las variantes del proceso anteriormente mencionadas, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o de los intermedios de los mismos que podrían aumentar las reacciones colaterales indeseadas, necesitan ser apropiadamente protegidos según las técnicas convencionales. Igualmente, la conversión de estos más tarde en los compuestos desprotegidos libres puede llevarse a cabo según procedimientos conocidos.

30 Como será fácilmente apreciado, si los compuestos de la fórmula (I) preparado según los procedimientos descritos anteriormente son obtenidos como una mezcla de isómeros, su separación usando técnicas convencionales en los isómeros individuales de la fórmula (I), está dentro del alcance de la presente invención.

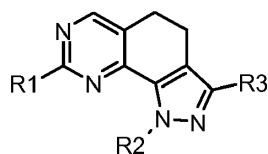
35 Las técnicas convencionales para la resolución de racematos incluyen, por ejemplo, la cristalización fraccionada de derivados de sales diastereoisómeras o HPLC preparativa quiral.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención se pueden preparar también según técnicas de química combinatoria ampliamente conocidas en la técnica, por ejemplo mediante la realización de las reacciones mencionadas anteriormente entre los diversos intermedios de una manera paralela y/o en serie y trabajando bajo condiciones de síntesis en fase sólida (SFS).

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

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

Por lo tanto, es un objeto adicional de la presente invención una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (I)

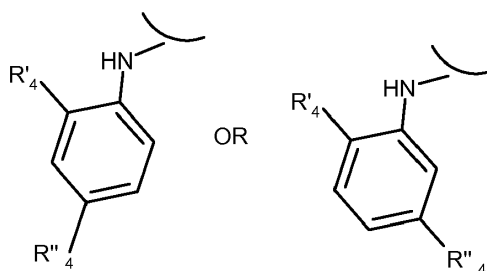


45

(I)

en donde

R1 es una arilamina sustituida en orto de la fórmula:



en donde R'4 y R''4 son independientemente seleccionados de un grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C6, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C3-C6, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenoaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterociciloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato;

R2 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo lineal o ramificado C1-C6, alquenilo lineal o ramificado C2-C6, alquinilo lineal o ramificado C2-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterociclilo;

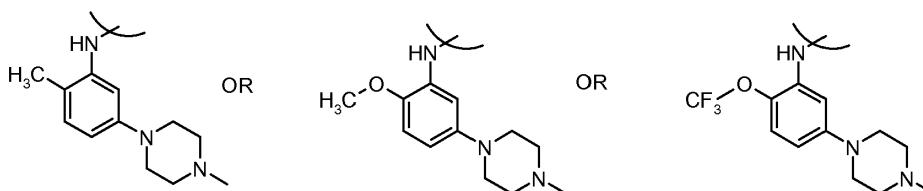
R3 es CO-OR' o CO-NR''R''', en donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6 y heterociclilo, o R' y R'' tomados juntos con el átomo de hidrógeno al cual están unidos, pueden formar un grupo heterociclo que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un intermedio de la fórmula (X'):



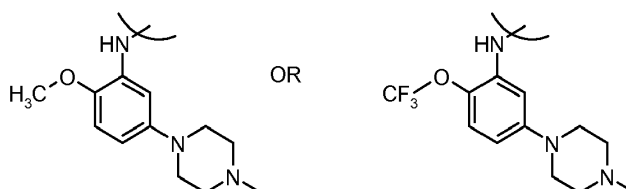
donde R1' es



o de fórmula (IX'):

(IX') R1'-H

donde R1' es



### Farmacología

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

En terapia, se pueden usar en el tratamiento de varios tumores, tal como aquellos definidos anteriormente, así como en el tratamiento de otros desórdenes proliferativos celulares tales como la hiperplasia benigna de próstata, poliposis

adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis postquirúrgica y restenosis.

La actividad inhibitoria de inhibidores putativos PLK-1 y la potencia de compuestos seleccionados se determinó a través del ensayo descrito a continuación.

5 Las formas resumidas y abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen el siguiente significado:

	Ci	Curie
	DMSO	dimetilsulfóxido
	KDa	kiloDalton
	microCi	microCurie
10	mg	miligramo
	microg	microgramo
	ng	nanogramo
	l	litro
	ml	mililitro
15	microl	microlitro
	M	molar
	mM	milimolar
	microM	micromolar
	nM	nanomolar
20	Et	etil

Clonación, expresión y purificación del dominio de quinasa recombinante PLK1.

El dominio de quinasa PLK1 (correspondiente a los residuos 2-345 de la secuencia de longitud completa, véase Swiss-Prot número de acceso P53350) fue amplificado por PCR desde el gen PLK1 humano de longitud completa obtenido de imaGenes como clon IRATp970A078D.

25 La ampliación se realizó utilizando el oligonucleótido directo:

5'GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTATTCGAAAACCTGTATTTT  
CAGGGCCCTAGTGCTGCAGTGACTGCAGGGAAG3' [SEQ ID NO: 1]

y el oligonucleótido inverso:

5'GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTCACTATTTATTGAGGACT  
GTGAGGGGCTT -3' [SEQ ID NO: 2].

30 Para fines de clonación, los oligonucleótidos incluían sitios attB con el fin de obtener un producto PCR attB-flanqueado adecuado para clonar usando la tecnología de Gateway® (Invitrogen). Además para fines de purificación, el cebador directo incluyó un sitio de escisión TEV® (Amersham Biosciences). El producto PCR resultante fue clonado en el plásmido pDONR221 y después transferido en el vector de expresión de baculovirus pVL1393 modificado de Gateway® (Invitrogen). Para los propósitos de expresión y purificación, se añadió una etiqueta His N-terminal al dominio de quinasa PLK. La clonación se realizó según los protocolos descritos en el manual de Gateway®.

35 Los baculovirus se generaron por cotransfección de células de insecto Sf9 con el vector de expresión y el ADN vírico utilizado el kit de transfección BaculoGold® (Pharmingen). El sobrenadante vírico se recuperó después de 5 días y se sometió a 3 rondas de amplificación para aumentar la titulación vírica. La proteína recombinante fue producida mediante la infección de células del insecto High5. Después de 48 horas de la infección, las células fueron recuperadas, aglomeradas y congeladas a -80° C. Para la purificación de la proteína recombinante, el aglomerado fue descongelado, resuspendido en tampón de lisis (PBS, NaCl 150 mM, CHAPS 0,1 %, DTT 20 mM, glicerol 10%, inhibidores de proteasa) y lisado por sonicación. El lisado se aclaró por centrifugación y se cargó en una columna de

afinidad de níquel. Después de un extenso lavado, la proteína recombinante se escindió y se eluyó por incubación con TEV® proteasa.

Ensayo bioquímico para inhibidores de la actividad quinasa PLK-1

5 La actividad inhibitora de inhibidores de quinasa putativos y la potencia de los compuestos seleccionados se determinaron utilizando un ensayo de trans-fosforilación.

Sustratos específicos de péptidos o proteínas se trans fosforilaron por su serina-treonina o tirosina quinasa específica, en presencia de ATP marcado con <sup>33</sup>P-γ-ATP, y en presencia de su propio tampón y cofactores óptimos.

10 Al final de la reacción de fosforilación, más del 98% del ATP frío y ATP radioactivo es capturado por un exceso de la resina de intercambio de iones Dowex; a continuación, la resina se deposita en la parte inferior de la placa de reacción por gravedad.

El sobrenadante, que contiene el sustrato fosforilado, es a continuación retirado y transferido a una placa de conteo, después evaluado mediante conteo β.

Reactivos/condiciones de ensayo

i. Preparación de la resina Dowex

15 Se pesan 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX 1x8 200-400 mesh, 2,5 Kg preparada según demanda) y se diluyen a 2 litros en 150 mM de formiato sódico, pH 3,00.

Se deja que la resina se deposite (algunas horas) y después el sobrenadante se deshecha.

20 Después de tres lavados como anteriormente durante un par de días, se permite que la resina se asiente, se deshecha el sobrenadante y se añaden dos volúmenes de tampón de formiato sódico 150 mM por volumen de pellet. Después se mide el pH que debería ser alrededor de 3,00. La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina de stock se guarda a 4° C antes de usarse.

ii. Tampón de quinasa (KB)

El tampón de quinasa se compone de 50 mM HEPES pH 7,9 que contiene 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 3 mM NaVO<sub>3</sub>, y 0,2 mg/ml BSA, 10 mM β-glicerofosfato.

25 iii. Condiciones de ensayo

El ensayo de quinasa se realizó con una concentración final del enzima PLK-1 de 3 nM, en presencia de 40 mM ATP, 3 nM <sup>33</sup>P-γ-ATP y 85 mM sustrato alfa-caseína, SIGMA, # C-3240.

Ensayo robotizado Dowex

1) 3x mezcla de enzimas (hecho en tampón de quinase 3X), 5 microlitros/pocillo

30 2) 3x sustrato y mezcla de ATP (hecho en ddH<sub>2</sub>O), junto con <sup>33</sup>P-γ-ATP, 5\_microlitros/pocillo

3) 3x compuestos de prueba (diluído en ddH<sub>2</sub>O - 3% DMSO) - 5 microlitros/pocillo

La dilución del compuesto y esquema del ensayo se definen a continuación.

i. Dilución de los compuestos

35 10 mM de soluciones madre de compuestos de ensayo en DMSO al 100% se distribuyeron en 96 pocillos de placas de microtítulo de formato 12x8.

Para los estudios de % de inhibición se prepararon placas de dilución individuales de 1 mM, 100 microM y 10 microM en DMSO al 100%, después se diluyeron a 3X concentración (30, 3 y 0,3 microM) en ddH<sub>2</sub>O, 3% DMSO. Se usó un Multitek 96 (Beckman) para las diluciones y se pipeteó el compuesto en las placas de prueba.

40 Para la determinación de la IC<sub>50</sub>, los compuestos se reciben como soluciones al 100% de DMSO de 1 mM, y se colocan en la primera columna de una placa de microtítulo (A1 a G1), 100 microlitros.

Un Biomek 2000 (Beckman) se usa para las diluciones seriadas 1:3 en agua, 3% DMSO, de la columna A1 a A10 y para todos los siete compuestos en la placa. En un experimento estándar, la concentración más alta de todos los compuestos es de 30 microM, después se diluye en la mezcla de prueba final a 10 microM.



ii. Esquema de ensayo

5 Placas de 384 pocillos, de fondo en V (placas de ensayo) se preparan con 5 microlitros de la dilución del compuesto (3x) y luego se colocan en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene una cabeza de 384 puntas de pipeteado para comenzar el ensayo más una cabeza de 96 puntas para dispensar la resina) junto con un depósito para la mezcla de enzima (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X). Al comienzo de la serie, el robot aspira 5 microlitros de mezcla de ATP, hace un espacio de aire en el interior de la punta (3 microlitros) y aspira 5 microlitros de mezcla de PLK1. La siguiente dispensación en las placas permite que la reacción de la quinasa se inicie después de 3 ciclos de mezcla, realizados por el propio robot.

En este punto, la concentración correcta se restaura para todos los reactivos.

10 El robot incuba las placas durante 60 minutos a temperatura ambiente, y luego detiene la reacción pipeteando 70 microlitros de suspensión de resina Dowex en la mezcla de reacción. Tres ciclos de mezcla se realizan inmediatamente después de la adición de la resina.

15 Otro ciclo de mezclados se lleva a cabo después de que todas las placas se detienen, esta vez usando puntas normales: las placas se dejan descansar durante aproximadamente una hora para maximizar la captura de ATP. En este punto, se transfirieron 20 microlitros del sobrenadante a 384-Optiplates (Perkin-Elmer), con 70 microlitros de Microscint 40 (Perkin-Elmer); después de 5 minutos de agitación orbital se leen las placas en un contador de radioactividad Perkin-Elmer Top Count.

iii. Análisis de datos

20 Los datos se analizan mediante una versión personalizada interna del paquete SW "Assay Explorer" que proporciona, ya sea % de inhibición para los ensayos primarios o ajustes sigmoidales de las curvas de diez diluciones para la determinación de IC<sub>50</sub>, para los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de los éxitos.

Ensayo bioquímico para los inhibidores de la actividad de la quinasa Aurora-2

El ensayo in vitro de inhibición de la quinasa se llevó a cabo de la misma manera que se describe para la enzima PLK-1.

25 i. Tampón de quinasa (KB) para Aurora-2

El tapón de quinasa estaba compuesto de 50 mM HEPES, pH 7,0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 3 microM NaVO<sub>3</sub>, y 0,2 mg/ml BSA.

ii. Condiciones de ensayo para Aurora-2 (concentraciones finales)

30 El ensayo de la quinasa se llevó a cabo con una concentración de enzima de 2,5 nM, 10 microM ATP, 1 nM <sup>33</sup>P-γ-ATP, y 8 microM de sustrato, compuesto de 4 repeticiones LRRWSLG.

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdk2/Ciclina A

35 Reacción de la quinasa: se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U, 1,5 microM de sustrato de histona H1, 25 microM ATP (0,2 microCi P33γ-ATP), 30 ng de baculovirus co-expresado Cdk2/Ciclina A, 10 microM de inhibidor en un volumen final de 100 microlitros de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 7,5 mM DTT). Después de 10 minutos a 37° C de incubación, la reacción se paró con 20 microlitros de EDTA 120 mM.

Captura: se transfirieron 100 microlitros de cada pocillo a la placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas se lavaron después 3 veces con 150 microlitros/pocillo de PBS Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup> libre y se filtró por el sistema de filtración MultiScreen.

40 Ensayo de proliferación de células in vitro

45 Células de cáncer de mama humano MCF7 y de ovario humano A2780 (1250 células/pocillo) se sembraron en placas blancas de 384 pocillos en medio completo (RPMI1640 o EMEM más 10% suero bobino fetal) y se trataron con compuestos disueltos en 0,1% DMSO, 24 horas después del sembrado. Las células se incubaron a 37° C y 5% CO<sub>2</sub> y después de 72 horas las placas se procesaron usando el ensayo de CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas. El ATP se cuantifica usando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina lo que origina la generación de luz. La señal de luminiscencia es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

Brevemente 25 microlitros/pocillo de solución del reactivo se añaden a cada pocillo y después de 5 minutos de agitación las microplacas se leen con un luminómetro. La señal de luminiscencia es proporcional al número de células presente en el cultivo.

5 Teniendo en cuenta los ensayos de inhibición anteriores, los compuestos de fórmula (I) de la invención resultaron poseer una actividad inhibitoria de PLK notable, típicamente con  $IC_{50}$  menores de 0,07  $\mu$ M.

10 Véase, como un ejemplo, la Tabla A a continuación que presenta los datos experimentales de algunos compuestos representativos de la invención de fórmula (I) (para el significado de los códigos, véase la sección de Ejemplos) que se probaron en el ensayo bioquímico como inhibidores de PLK-1 y en el ensayo de proliferación celular A2780 ( $IC_{50}$   $\mu$ M) en comparación con el compuesto más próximo de la técnica anterior, descrito en el anteriormente mencionado documento de patente internacional WO 04/104007, página 105, Tabla IX, compuesto B08-X00-M00(C01)-D03.

Tabla A

Código	Ensayo bioquímico de PLK-1 $IC_{50}$ ( $\mu$ M)	Ensayo de proliferación celular A2780 $IC_{50}$ ( $\mu$ M)
Compuesto de referencia	0,070	1,1
A85B1C1Z	0,010	0,010
A97B1C1Z	0,002	0,020
A51B5C1Z	0,003	0,042
A4B1C1Z	0,014	0,80
A51B2C1Z	0,005	0,013
A51B10C1Z	0,001	0,010
A45B2C1Z	0,026	0,50
A98B1C3Z	0,005	1,30
A51B1C1Z	0,001	0,008
A51B1C3Z	0,010	0,086
A51B9C1Z	0,013	0,031
A85B1C4Z	0,026	0,10
A113B1C1Z	0,008	0,036
A101B1C1Z	0,046	0,520
A47B1C1Z	0,007	0,147

15 Sorprendentemente, la actividad inhibitoria de PLK-1 de los compuestos de la presente invención resultó ser marcadamente superior a la del compuesto de referencia.

20 Hasta ahora, los nuevos compuestos de la invención están dotados inesperadamente de una actividad inhibitoria significativamente mayor de la de los compuestos de la técnica anterior estructuralmente más cercanos del documento de patente internacional WO 04/104007 anteriormente citado y son por tanto particularmente ventajosos, en terapia, contra los trastornos proliferativos asociados con una actividad de quinasa dependiente del ciclo celular alterado.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar ya sea como agente únicos o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tales como la terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes

5 antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de matrixmetaloproteasas, inhibidores de telomerasas, inhibidores de tirosinoquinasas, agentes del receptor del factor anticrecimiento, agentes anti HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis (por ejemplo inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de la vía de transducción ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a la tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

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

10 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticancerosos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada.

15 Los compuestos de la fórmula (I) de la invención presente, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a seres humanos, pueden administrarse por las vías habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, condición del paciente y ruta de administración. Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de la 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 pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación, por ejemplo, por vía oral, en la forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de película o azúcar, soluciones líquidas o suspensiones; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, vía intramuscular, o a través de vía intravenosa y/o intratecal y/o inyección intraespinal o infusión.

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

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención son usualmente preparadas siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato magnésico o cálcico, y/o glicoles polietilénicos; agentes aglutinantes, por ejemplo almidones, goma arábiga, metilcelulosa gelatina, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido alginico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; materiales colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tal como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias inactivas farmacológicamente y no tóxicas usadas en las formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, granulación, formación de comprimidos, y recubrimientos con azúcar o películas.

35 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

40 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para las inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaina.

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

45 Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de sorbitano de polioxietileno o lecitina.

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

## 50 Ejemplos

55 La preparación sintética de algunos compuestos de la fórmula (I) de la invención se describe en los siguientes ejemplos. Todos los compuestos fueron identificados convenientemente y sin ambigüedad a través de un sistema de codificación (véase la siguiente tabla IV), algunos de ellos se enumeran en este documento listados e indicados también según su nombre químico mientras que otros fueron convenientemente y sin ambigüedad identificados a través de un sistema de codificación, junto con sus datos de <sup>1</sup>H-RMN o datos de HPLC/Masas (véase las tablas V a

XX a continuación). Cada código, que identifica sin ambigüedad un único compuesto específico de fórmula (I), consta de cuatro unidades A-B-C-Z.

5 El código A representa cualquier sustituyente R1, según la fórmula (I), que está unido al resto de la molécula en la posición 8; cada grupo A se representa a través de la fórmula química apropiada en la siguiente tabla I, indicando también su punto de unión al resto de la molécula.

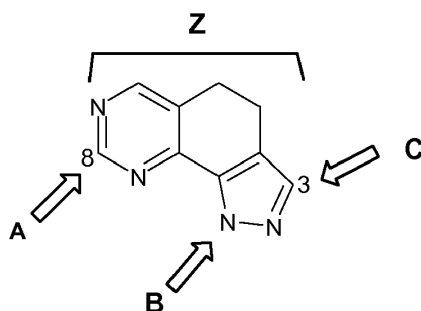
El código B representa un grupo R2 que está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del pirazol, de acuerdo con la fórmula (I). Cada grupo B se representa a través de la fórmula química apropiada en la siguiente tabla II, indicando también su punto de unión al resto de la molécula.

10 El código C representa el grupo R3 que está unido al resto de la molécula en la posición 3, según la fórmula (I). Cada grupo C está representado a través de la fórmula química propia en la siguiente tabla III, indicando también su punto de unión al resto de la molécula.

Cada grupo específico A B y C se representa y numera consecutivamente en las siguientes tablas I, II y III respectivamente.

15 Finalmente, el código Z se refiere al núcleo central de la molécula (I). De todo lo anterior queda claro para la persona experta que Z está sustituido por R1 (código A), R2 (código B), y R3 (código C), tal como se define en la fórmula (I), indicando también las posiciones de los otros sustituyentes.

Por lo tanto, el sistema de codificación utilizado actualmente para algunos compuestos de fórmula (I) puede resumirse como sigue:



20 Solo como un ejemplo, que no se pretende que limite el alcance de la invención, el compuesto A45B8C2Z (ver ejemplo) representa el derivado de pirazoloquinazolina de fórmula (I) en el que el núcleo central está representado por el resto Z, R1 es el grupo de fórmula A45 de la tabla I, R2 es el grupo de la fórmula B8 de la tabla II, R3 es el grupo de la fórmula C2 de la tabla III, que tiene la fórmula

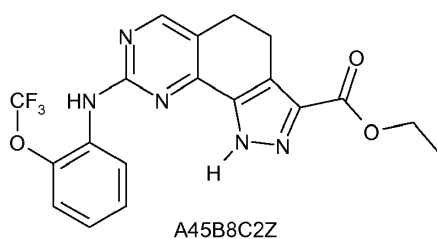


Table I

Code	A	Code	A	Code	A
A1		A15		A29	
A2		A16		A30	
A3		A17		A31	
A4		A18		A32	
A5		A19		A33	
A6		A20		A34	
A7		A21		A35	
A8		A22		A36	
A9		A23		A37	
A10		A24		A38	
A11		A25		A39	
A12		A26		A40	
A13		A27		A41	
A14		A28		A42	

ES 2 527 696 T3

Code	A	Code	A	Code	A
A43		A57		A71	
A44		A58		A72	
A45		A59		A73	
A46		A60		A74	
A47		A61		A75	
A48		A62		A76	
A49		A63		A77	
A50		A64		A78	
A51		A65		A79	
A52		A66		A80	
A53		A67		A81	
A54		A68		A82	
A55		A69		A83	
A56		A70		A84	

Code	A	Code	A	Code	A
A85		A99		A113	
A86		A100		A114	
A87		A101		A115	
A88		A102		A116	
A89		A103		A117	
A90		A104		A118	
A91		A105		A119	
A92		A106		A120	
A93		A107			
A94		A108			
A95		A109			
A96		A110			
A97		A111			
A98		A112			

Tabla II

Codificación	B	Codificación	B
B1		B11	
B2		B12	
B3		B13	
B4		B14	
B5		B15	
B6			
B7			
B8			
B9			
B10			

Tabla III

Codificación	C
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	



ES 2 527 696 T3

Table IV

A1B1C1Z	A32B1C1Z	A48B1C1Z	A80B1C3Z	A97B1C1Z	A51B13C1Z
A2B1C1Z	A33B1C1Z	A39B1C4Z	A81B1C3Z	A98B1C2Z	A115B1C1Z
A3B1C1Z	A34B1C1Z	A48B1C2Z	A82B1C1Z	A98B1C3Z	A116B1C1Z
A4B1C1Z	A35B1C2Z	A50B1C1Z	A83B1C1Z	A98B1C1Z	A117B1C1Z
A5B1C1Z	A36B1C1Z	A35B1C3Z	A51B6C1Z	A49B8C2Z	A51B14C1Z
A6B1C1Z	A35B1C1Z	A51B1C2Z	A84B1C1Z	A49B7C2Z	A118B1C1Z
A7B1C2Z	A37B1C2Z	A51B13Z	A85B1C2Z	A49B7C1Z	A51B15C1Z
A8B1C2Z	A37B1C3Z	A5B1C1Z	A85B1C3Z	A49B7C3Z	A85B1C8Z
A8B1C3Z	A37B1C1Z	A52B1C1Z	A85B1C1Z	A99B1C1Z	A51B8C2Z
A8B1C1Z	A38B1C2Z	A53B1C1Z	A86B1C1Z	A100B1C1Z	A51B8C3Z
A7B1C1Z	A2B2C1Z	A54B1C1Z	A87B1C1Z	A101B1C1Z	A102B5C1Z
A9B1C1Z	A39B1C1Z	A55B1C1Z	A88B1C1Z	A104B1C2Z	A103B5C1Z
A10B1C1Z	A39B2C1Z	A56B1C1Z	A51B8C1Z	A105B1C1Z	
A11B1C1Z	A40B1C1Z	A57B1C1Z	A89B1C4Z	A106B1C1Z	
A12B1C2Z	A40B2C1Z	A58B1C1Z	A89B1C6Z	A107B1C1Z	
A13B1C1Z	A39B1C2Z	A59B1C1Z	A51B2C1Z	A108B1C1Z	
A14B1C1Z	A39B1C3Z	A60B1C1Z	A51B7C1Z	A109B1C1Z	
A15B1C1Z	A41B1C1Z	A61B1C1Z	A90B1C2Z	A110B1C1Z	
A16B1C1Z	A42B1C1Z	A62B1C1Z	A90B1C3Z	A111B1C1Z	
A17B1C1Z	A43B1C4Z	A63B1C1Z	A91B1C1Z	A112B1C1Z	
A18B1C1Z	A44B1C1Z	A64B1C1Z	A92B1C1Z	A49B8C3Z	
A19B1C1Z	A45B1C1Z	A65B1C1Z	A93B1C1Z	A49B8C1Z	
A20B1C1Z	A45B1C2Z	A66B1C1Z	A85B1C4Z	A51B5C2Z	
A21B1C2Z	A45B6C2Z	A67B1C1Z	A51B1C4Z	A51B5C3Z	
A22B1C1Z	A45B8C2Z	A68B1C1Z	A89B1C1Z	A51B5C1Z	
A23B1C2Z	A45B3C1Z	A69B1C1Z	A48B1C4Z	A51B8C1Z	
A24B1C1Z	A45B2C1Z	A70B1C1Z	A89B1C3Z	A51B9C1Z	
A25B1C1Z	A45B8C3Z	A71B1C1Z	A102B1C1Z	A51B10C1Z	
A21B1C3Z	A45B8C1Z	A72B1C1Z	A103B1C1Z	A113B1C1Z	
A21B1C1Z	A45B4C1Z	A73B1C1Z	A51B1C7Z	A114B1C1Z	
A26B1C1Z	A45B5C1Z	A74B1C1Z	A49B1C2Z	A49B6C1Z	
A27B1C1Z	A43B1C2Z	A75B1C1Z	A49B1C3Z	A49B4C1Z	
A28B1C1Z	A43B1C5Z	A76B1C1Z	A49B1C1Z	A51B4C1Z	
A29B1C1Z	A43B1C1Z	A77B1C1Z	A94B1C1Z	A49B11C1Z	
A30B1C1Z	A46B1C1Z	A78B1C1Z	A95B1C1Z	A51B11C1Z	
A31B1C1Z	A47B1C1Z	A79B1C1Z	A96B1C1Z	A51B12C1Z	

Los compuestos de la presente invención, preparados según los siguientes ejemplos, se caracterizaron también por datos analíticos de  $^1\text{H}$  RMN o por HPLC/MS; los datos de HPLC/MS se recogieron siguiendo uno cualquiera de los métodos 1, 2, 3 y 4.

5 Método analítico de HPLC/MS 1

El equipo de HPLC consistió en un sistema de Waters Acquity™ HPLC equipado con un detector Waters PDA 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupol único Micromass modelo ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control del instrumento, adquisición de datos y procesamiento de datos se proporcionaron con el software de Empower and MassLynx 4,0.

10 HPLC se llevó a cabo a 45° C a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min usando una columna BEH C18 1,7 micrómetros Waters Acquity HPLC (2,1 x 50 mm). La fase móvil A fue tampón de ácido fórmico 0,1% pH=3,3 con acetonitrilo (98:2), y la fase móvil B fue H<sub>2</sub>O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 5 a 95% B en 2 minutos después mantener 95% B 0,1 minutos. El volumen de inyección fue de 2 microlitros. El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, el voltaje capilar se fijó a 3,5 KV (ES<sup>+</sup>) y 28 V (ES<sup>-</sup>); la temperatura de la fuente fue de 120° C; el cono fue 14 V (ES<sup>+</sup>) y 2,8 KV (ES<sup>-</sup>); barrido total, se estableció el intervalo de masa de 100 a 800 uma.

Método analítico de HPLC/MS 2

20 El equipo de HPLC consistió en un sistema de Waters Alliance HT 2795 equipado con un detector Waters PDA 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupol único Micromass modelo ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control del instrumento, adquisición de datos y procesamiento de datos se proporcionaron con el software de Empower and MassLynx 4,0.

25 HPLC se llevó a cabo a 30° C a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min usando una columna C18, 3 micrómetros Phenomenex (4,6 x 50 mm). La fase móvil A fue tampón de acetato amónico 5 mM pH=5,2 con acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B fue H<sub>2</sub>O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90% B en 8 minutos después escalar a 100% B en 1,0 minutos. El volumen de inyección fue de 10 microlitros. El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, el voltaje capilar se fijó a 3,5 KV (ES<sup>+</sup>) y 28 V (ES<sup>-</sup>); la temperatura de la fuente fue de 120° C; el cono fue 14 V (ES<sup>+</sup>) y 2,8 KV (ES<sup>-</sup>); barrido total, se estableció el intervalo de masa de 100 a 800 uma.

Método analítico de HPLC/MS 3

30 El equipo de HPLC consistió en un sistema de Waters Acquity™ HPLC equipado con un detector Waters PDA 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupol único Micromass modelo ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control del instrumento, adquisición de datos y procesamiento de datos se proporcionaron con el software de Empower and MassLynx 4,0.

35 HPLC se llevó a cabo a 45° C a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min usando una columna BEH C18 1,7 micrómetros Waters Acquity HPLC (2,1 x 50 mm). La fase móvil A fue tampón de hidróxido amónico 0.05% pH=10 con acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B fue H<sub>2</sub>O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 5 a 95% B en 2 minutos mantener 95% B 0,1 minutos. El volumen de inyección fue de 2 microlitros. El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, el voltaje capilar se fijó a 3,5 KV (ES<sup>+</sup>) y 28 V (ES<sup>-</sup>); la temperatura de la fuente fue de 120° C; el cono fue 14 V (ES<sup>+</sup>) y 2,8 KV (ES<sup>-</sup>); barrido total, se estableció el intervalo de masa de 100 a 800 uma.

Método analítico de HPLC/MS 4

40 El equipo de HPLC consistió en un sistema de HPLC de Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupol único Micromass modelo ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control del instrumento, adquisición de datos y procesamiento de datos se proporcionaron con el software de Empower and MassLynx 4,0.

45 HPLC se llevó a cabo a 25° C a una velocidad de flujo de 1 ml/min usando una columna RP18 Waters X Terra (3,0 x 20 mm). La fase móvil A fue tampón de hidróxido amónico 0.05% pH=10 con acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B fue H<sub>2</sub>O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90% B en 4 minutos después mantener 90% B 1 minuto. El volumen de inyección fue de 10 microlitros. El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, el voltaje capilar se fijó a 2,5 KV; la temperatura de la fuente fue de 120° C; el cono fue 10 V; barrido total, se estableció el intervalo de masa de 100 a 800 uma.

50 Varios compuestos de la invención de fórmula (I), preparados según los ejemplos siguientes, se purificaron por HPLC preparativa.

Las condiciones operativas se definen a continuación:

#### Método preparativo de HPLC/MS 1

5 El equipo de HPLC consistió en un sistema de HPLC de Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupol único Micromass modelo ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control del instrumento, adquisición de datos y procesamiento de datos se proporcionaron con el software de Empower and MassLynx 4,0.

10 HPLC se llevó a cabo a 25° C a una velocidad de flujo de 20 ml/min usando una columna RP18 Waters X Terra 10 micrómetros (19 x 250 mm). La fase móvil A fue tampón de hidróxido amónico 0,05% pH=10 con acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B fue acetonitrilo; el gradiente fue de 10 a 90% B en 15 minutos después mantener 90% de B 3 minutos. El volumen de inyección fue de 10 microlitros.

El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, el voltaje capilar se fijó a 2,5 KV; la temperatura de la fuente fue de 120° C; el cono fue 10 V; barrido total, se estableció el intervalo de masa de 100 a 800 uma.

#### Método preparativo de HPLC/MS 2

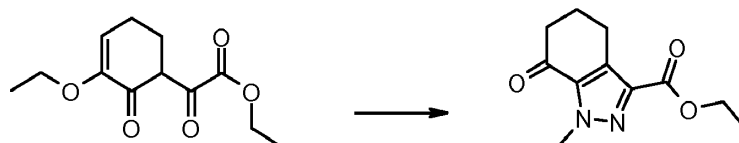
15 El equipo de HPLC consistió en un sistema de HPLC de Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupol único Micromass modelo ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control del instrumento, adquisición de datos y procesamiento de datos se proporcionaron con el software de Empower and MassLynx 4,0.

20 HPLC se llevó a cabo a 25° C a una velocidad de flujo de 20 ml/min usando una columna RP18 Waters X Terra 10 micrómetros (19 x 250 mm). La fase móvil A fue 0,1% de ácido trifluoroacético en agua/acetonitrilo (95:5), and la fase móvil B fue acetonitrilo; el gradiente fue de 10 a 90% B en 15 minutos después mantener 90% de B 3 minutos. El volumen de inyección fue de 10 microlitros.

25 El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, el voltaje capilar se fijó a 2,5 KV; La temperatura de la fuente fue de 120° C; el cono fue 10 V; barrido total, se estableció el intervalo de masa de 100 a 800 uma.

#### Ejemplo 1

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



30 30 g (0,125 moles) de (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo se disolvieron en 150 ml de ácido acético glacial y se añadieron 6,5 ml de metilhidrazina (0,125 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evaporó entonces y el producto bruto se redisolvió en agua, se basificó con 30% NH<sub>4</sub>OH y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se cristalizó de éter dietílico para dar 19,2 g (68 % de rendimiento) del compuesto del título.

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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, 1 H).

Se prepararon los siguientes compuestos según el mismo método, pero empleando el derivado de hidrazina adecuadamente sustituido:

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

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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-Fluoroetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;

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

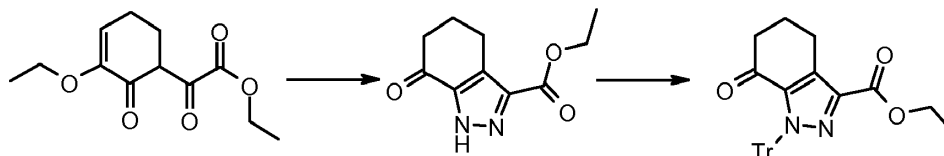
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,38 - 1,42 (m, 3 H) 2,73 - 2,79 (m, 2 H) 2,90 - 2,96 (m, 2 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,81 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 6,59 (s ancho, 2 H) 8,19 (s, 1 H);

45 1-Isopropyl-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo.

## Ejemplo 2

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

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



5 Se disolvieron 10,0 g (42 mmoles) de (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo en 100 ml de etanol, se añadió 2,1 ml de hidrato de hidrazina y se agitó la solución a reflujo durante un día. Se evaporó entonces el disolvente y se redisolvió el residuo 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 trituró con éter dietílico y se filtró para dar 6,0 g del compuesto del título (70% de rendimiento).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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),

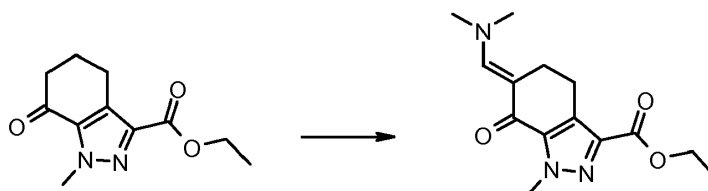
Etapa 2. 7-Oxo-1-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

15 Se disolvieron 2,08 g (10,0 mmoles) de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 100 ml de diclorometano y se añadieron 0,76 ml de trietilamina y 3,07 g (11,0 mmoles) de cloruro de trifenilmetilo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después la solución se diluyó adicionalmente con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se trató con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó hasta sequedad. El producto final se obtuvo por cristalización de éter dietílico (3,24 g, 72% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 (t,  $J=7,01$  Hz, 3 H) 2,16 (m, 2 H) 2,48 (m, 2 H) 2,98 (t,  $J=6,10$  Hz, 2 H) 4,25 (q,  $J=7,01$  Hz, 2 H) 6,92-7,33 (2m, 15 H).

## Ejemplo 3

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



25 Se disolvieron 16 g (72 mmoles) de 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 100 ml de dimetilformamida y se añadió acetato de tercbutilo en 32 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 8 horas a 60 °C. El disolvente se evaporó al vacío y el producto se cristalizó de etanol para dar el compuesto del título (17,96 g, 90% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,31 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 2,83 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 4,14 (s, 3 H) 4,24 (q,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 7,49 and 7,52 (2 s, 1 H),

Trabajando según el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

30 6-[(Dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,30 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 2,75 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 2,94 (s, 6 H) 4,21 (q,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 6,90-7,30 (m, 15 H) 7,47 y 7,54 (2 s, 1 H);

6-[(Dimetilamino)metileno]-1-(2-hidroxietyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz),  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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);

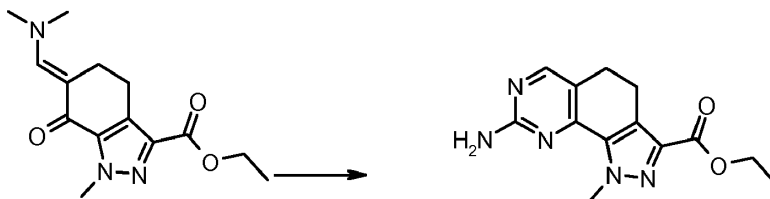
6-[(Dimetilamino)metileno]-1-(2-fluoroetyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

6-[(Dimetilamino)metileno]-1-etyl-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

6-[(Dimetilamino)metileno]-1-isopropil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo.

## Ejemplo 4

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



- 5 Se añadió a una solución de 16,62 g (60 mmoles) de 6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 0,5 l de DMF, 27 g (150 mmoles) de carbonato de guanidina. La mezcla se agitó a 110° C durante la noche. Después del enfriamiento la mezcla se vertió sobre agua (2,5 l) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 26,83 g del compuesto del título (91%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,76 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 4,25 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,57 (s ancho, 2 H) 8,19 (m, 1 H).

- 10 Trabajando según el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

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

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,29 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,62 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,26 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,45 (s ancho, 2 H) 7,06-7,45 (m, 15 H) 7,94 (s, 1 H);

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

- 15 <sup>1</sup>H RMN (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);

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

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

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,38 - 1,42 (m, 3 H) 2,73 - 2,79 (m, 2 H) 2,90 - 2,96 (m, 2 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,81 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 6,59 (s ancho, 2 H) 8,19 (s, 1 H);

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

8-(5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etilo (A49B8C2Z)

- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,89 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,33 (q, J=7,13 Hz, 2 H) 7,34 (m, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 8,43 (m, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 14,28 (s ancho, 1 H);

8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A51B8C2Z)

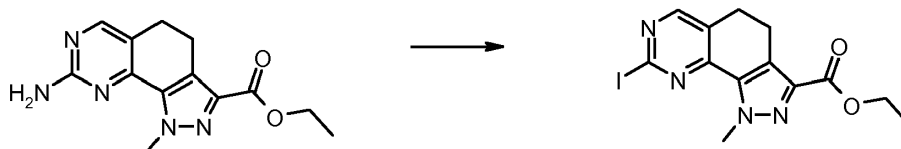
- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,84 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) 4,31 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,79 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 8,38 (s ancho, 1 H) 8,94 (s, 1 H);

8-[2-Metoxi-5-bromo-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A118B1C2Z)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,88 (d, J=7,93 Hz, 2 H) 2,96 - 3,03 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,03 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=8,66, 2,44 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,37 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

35 **Ejemplo 5**

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



5 A una suspensión bien agitada de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (9,0 g, 33 mmoles) en dimetoxietano (0,7 l) bajo N<sub>2</sub>, se añadió yoduro de cesio (8,6 g, 33 mmoles), yodo bisublimado (4,19 g, 16,5 mmoles), yoduro de cobre (2,0 g, 10 mmoles) y nitrito de isopentilo (6,62 ml, 49,5 mmoles) en secuencia. La mezcla se agitó vigorosamente a 65-70° C durante 3 horas. Después del enfriamiento en un baño de hielo, se separó el sólido por filtración. El filtrado se diluyó con diclorometano (2,0 l), se lavó con hidróxido amónico al 30% (150 ml), tiosulfato de sodio (300 ml), y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar 5,69 g del compuesto del título (46% de rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (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).

10 Trabajando según el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

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

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,28 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,77 (m, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 4,28 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,06-7,28 (m, 15 H) 8,21 (s, 1 H);

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

15 8-Yodo-1-(2-fluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

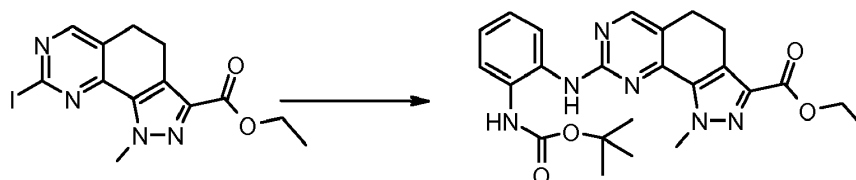
8-Yodo-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 - 1,35 (m, 3 H) 1,42 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 2,89 - 2,97 (m, 2 H) 2,99 - 3,05 (m, 2 H) 4,26 - 4,34 (m, 2 H) 4,69 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H);

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

20 Ejemplo 6

1-Metil-8-(2-(t-butoxicarbonilaminofenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A12B12C2Z)



25 Se cargaron acetato de paladio [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (101 mg, 0,45 mmoles), (±)-BINAP (280 mg, 0,45 mmoles) y dimetilformamida (65 ml) en un matraz de fondo redondo purgado con argón. El matraz se evacuó y se llenó con argón. La mezcla se agitó bajo argón durante 30 minutos y se añadió a una mezcla de 2-(t-butoxicarbonilamino)anilina (2,6 g, 12,5 mmoles), 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (1,6 g, 4,16 mmoles), y carbonato potásico (5,74 g, 41,6 mmoles) en dimetilformamida (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 70° C durante 6 horas bajo argón. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celita. El disolvente se concentró, el producto bruto sólido se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 60/40) para dar 1,18 g (61% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,46 (s, 9 H) 2,84 (m, 4 H) 2,96 (m, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 4,30 (q, J= 7,1 Hz, 2 H) 7,12 (m, 2 H) 7,51 (m, 1 H) 7,71 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H),

35 Trabajando según el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

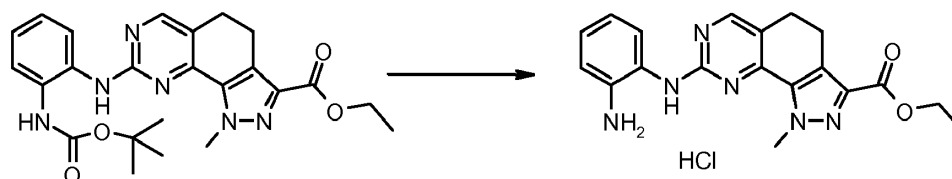
Tabla V

Codificación	Datos de RMN
A45B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,85 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H)
A43B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,86 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,61 (m, 1 H) 7,64 (m, 1 H) 7,91 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
A48B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,80 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,16 (s, 3 H) 4,28 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,87 (d, J=2,7 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J= 9,1

Codificación	Datos de RMN
	y 2,7 Hz, 1 H) 7,48 (d, J= 9,1 1 H) 8,30 (s ancho, 1 H) 8,79 (s, 1 H)
A51B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,84 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) 4,31 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,79 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 8,38 (s ancho, 1 H) 8,94 (s, 1 H)
A39B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,54 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,37 (m, 4 H) 4,30 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,61 (dd, J=9,27 y 2,56 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=9,27 Hz, 1 H) 8,28 (d, J= 2,56 Hz, 1 H) 8,53 (s ancho, 1 H) 12,12 (s, 1 H)
A85B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,44 - 2,48 (m, 4 H) 2,83 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,87 Hz, 2 H) 2,99 - 3,02 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 6,59 (dd, J=8,78, y 2,93 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=8,90 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H)
A90B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,28 (s ancho, 3 H) 2,83 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,96 (t, J=7,38 Hz, 2 H) 3,20 (s ancho, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 4,28 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,29 (s ancho, 1 H) 7,41 (d, J=9,75 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H)
A45B6C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,28 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,77 (m, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 4,28 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,06-7,28 (m, 16 H) 7,40 (m, 2 H) 7,85 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H)
A49B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,83 - 2,89 (m, 2 H) 2,94 - 3,01 (m, 2 H) 4,26 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,13 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=0,85 Hz, 2 H) 8,26 (t, J=1,28 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
A98B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,42 - 2,47 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,92 - 2,97 (m, 2 H) 3,03 - 3,08 (m, 4 H) 4,14 (s, 3 H) 4,28 (q, J=7,15 Hz, 1 H) 6,67 (dd, J=8,29, y 2,56 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,05 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H)
A49B7C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,25 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,84 - 2,89 (m, 2 H) 2,95 - 3,01 (m, 2 H) 4,30 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 4,64 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 1 H) 8,07 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
A49B6C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,77 (m, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 4,28 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,06-7,28 (m, 15 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H)
A113B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,43 - 2,49 (m, 2 H) 2,55 - 2,60 (m, 2 H) 2,80 - 2,88 (m, 2 H) 2,94 - 3,00 (m, 2 H) 3,00 - 3,05 (m, 2 H) 4,15 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,13 - 6,21 (m, 1 H) 7,25-7,31 (m, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,83 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H)
A114B1C2Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,74 - 1,87 (m, 2 H) 1,99 - 2,08 (m, 2 H) 2,80 - 2,89 (m, 6 H) 2,95 - 3,01 (m, 2 H) 3,02 - 3,14 (m, 2 H) 3,49 -3,56 (m, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 7,10 (dd, J=8,29, y 2,32 Hz, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 1 H) 7,71 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H)

## Ejemplo 7

Sal de clorhidrato de 1-metil-8-(2-aminofenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A7B1C2Z)



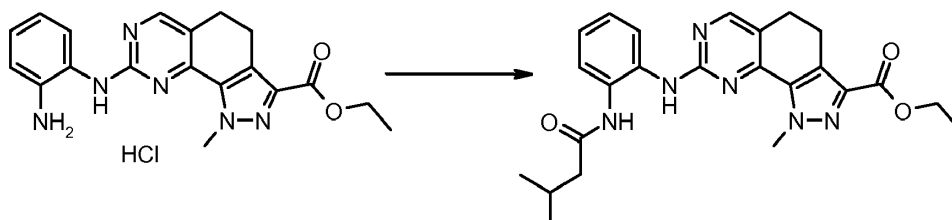
5

Se disolvieron 0,85 g (1,83 mmoles) de 1-metil-8-(2-(t-butoxicarbonilaminofenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en 50 ml de diclorometano al que se añadieron 30 ml de HCl 4 N en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente 2 horas y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se recrystalizó en éter dietílico para dar 0,70 g del compuesto del título (96% de rendimiento),

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (como base libre) 1,32 (t, J= 7,1 Hz, 3 H) 2,82 (m, 4 H) 2,96 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 4,28 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,85 (s ancho, 2 H) 6,58 (m, 1 H) 6,76 (m, 1 H) 6,90 (m, 1 H) 7,32 (m, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H).

## Ejemplo 8

- 5 1-Metil-8-[2-(3-metil-butirilamino)-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A35B1C2Z)



- 10 A una solución de la sal de clorhidrato de 1-metil-8-(2-aminofenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (0,25 g, 0,62 mmoles) y DIPEA (0,44 ml, 2,56 mmoles) en cloruro de metileno (25 ml) en atmosfera de nitrógeno se añadió cloruro de isovalerilo (0,076 ml, 0,62 mmoles) disuelto en cloruro de metileno (1 ml). Después de 1 hora la mezcla de reacción se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98:2) rindió 140 mg del compuesto del título (rendimiento 44%).

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,93 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,06 (m, 1 H) 2,24 (d, J=7,2 Hz, 2 H) 2,84 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,12 Hz, 1 H) 7,21 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,43 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,47 (s ancho, 1 H) 9,68 (s ancho, 1 H).

Trabajando según el método anterior, después de preparar el clorhidrato de ácido del correspondiente ácido carboxílico, se prepararon los compuestos siguientes:

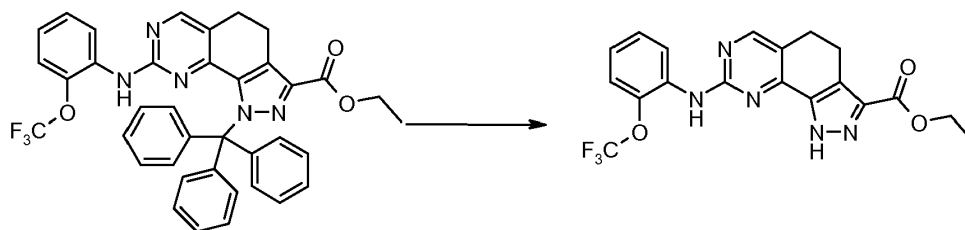
Tabla VI

Codificación	Datos de RMN
A21B1C2Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,30 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,83 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,28 (q, J=7,07 Hz, 1 H) 7,09 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,48 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,58 (s ancho, 1 H) 9,62 (s ancho, 1 H)
A38B1C2Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,85 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,55 (q, J=1,22 Hz, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,19 Hz, 1 H) 7,15 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,60 (dd, J=7,93 y 1,46 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=7,93 y 1,46 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,59 (s ancho, 1 H) 9,82 (s ancho, 1 H)
A37B1C2Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 4,20 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 1 H) 6,09 (m, 1 H) 6,89 (m, 1 H) 7,02 (m, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,53 (m, 1 H) 7,80 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,56 (s, 1 H)
A8B1C2Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,07 Hz, 1 H) 6,17 (m, 1 H) 6,89 (m, 1 H) 6,98 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,52 (m, 1 H) 7,83 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H) 11,78 (s, 1 H)
A23B1C2Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,82 (m, 2 H) 1,98 (m, 1 H) 2,28 (m, 1 H) 2,66 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,87 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,07 Hz, 1 H) 4,52 (m, 1 H) 7,09 (m, 1 H) 7,0 - 7,91 (m, 12 H) 8,08, 8,26 (s, 1 H) 8,58, 8,70 (s, 1 H) 9,50, 9,70 (s, 1 H)
A104B1C2Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,82 (m, 2 H) 1,98 (m, 1 H) 2,28 (m, 1 H) 2,66 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,87 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,07 Hz, 1 H) 4,52 (m, 1 H) 7,09 (m, 1 H) 7,0-7,91 (m, 12 H) 8,08, 8,26 (s, 1 H) 8,58, 8,70 (s, 1 H) 9,50, 9,70 (s, 1 H)



## Ejemplo 9

8-(2-(Trifluorometoxifenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A45B8C2Z)

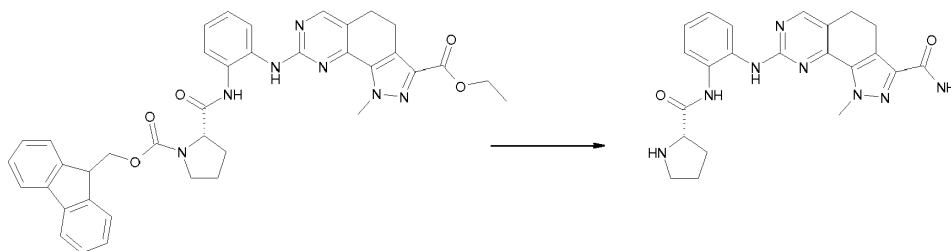


5 1-Tritil-8-(2-(trifluorometoxifenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (140 mg, 0,21 mmoles) en DCM (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó después sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a sequedad. El sólido bruto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo 60/40) para producir un rendimiento cuantitativo de 88 mg del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,32 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,17 (m, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 8,20 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H).

## Ejemplo 10

8-{2-[(S)-Pirrolidina-2-carbonil]-amino]-fenilamino}-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A25B1C1Z)



15 8-{2-[(S)-N-FMOC-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-fenilamina}-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,29 mmoles) se suspendió en una mezcla de 20 ml de etanol y 20 ml de NH<sub>4</sub>OH al 30 %. La mezcla se mantuvo a 65° C con agitación durante 12 horas en una botella cerrada. Después se evaporó el disolvente hasta sequedad, 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 purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 94/6) para producir 60 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,25 (m, 1 H) 1,45 (m, 1 H) 1,61 (m, 1 H) 1,92 (m, 1 H) 2,21 (m, 1 H) 2,69 (m, 1 H) 2,80 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,64 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 7,12 (m, 1 H) 7,23 (m, 2 H) 7,33 (m, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H).

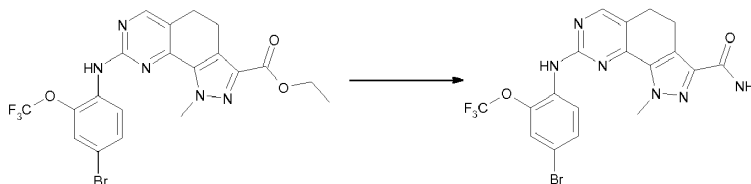
Trabajando según el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

25 Tabla VII

Codificación	Datos de RMN
A36B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,25 (m, 1 H) 1,45 (m, 1 H) 1,61 (m, 1 H) 1,92 (m, 1 H) 2,21 (m, 1 H) 2,69 (m, 1 H) 2,80 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,64 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 7,12 (m, 1 H) 7,23 (m, 2 H) 7,33 (m, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H)
A45B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,82 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 7,23 (m, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H)
A7B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 (m, 4 H) 2,97 (m, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 4,85 (s ancho, 2 H) 6,58 (m, 1 H) 6,75 (m, 1 H) 6,90 (m, 1 H) 7,23 (s ancho, 1 H) 7,34 (m, 1 H) 7,44 (s ancho, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H)

## Ejemplo 11

1-Metil-8-(2-trifluorometoxi-4-bromofenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A43B1C1Z)



- 5 1-Metil-8-(2-trifluorometoxi-4-bromofenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (330 mg, 0,64 mmoles) fue suspendido en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron cloruro amónico (106 mg 2,0 mmoles) y LiN(TMS)<sub>2</sub> 1 N en THF (4,0 ml, 4,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se evaporó a sequedad, el residuo se suspendió en agua y se filtró para dar 288 mg (93% de rendimiento) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,81 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 7,60 (m, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,92 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,19 (s, 1 H).

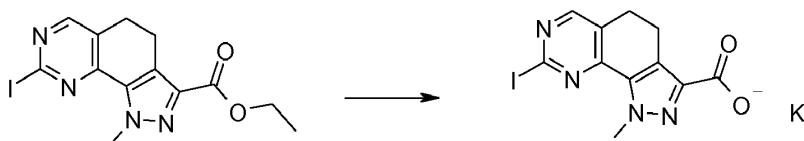
Trabajando según el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla VIII

Codificación	Datos de RMN
A43B1C4Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,73 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 7,60 (m, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,92 (m, 1 H) 8,08 (q, J= 4,76 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H)
A43B1C5Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,38 (m, 4 H) 3,31 (m, 4 H) 3,62 (m, 2 H) 3,80 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 7,59 (dd, J=8,78 y 2,32 Hz, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,91 (d, J= 8,78 Hz, 1 H) 8,08 (q, J= 4,76 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H)
A48B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,77 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,13 (s, 3 H) 6,86 (d, J=2,7 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J= ,9,1 y 2,7 Hz, 1 H) 7,23 (s ancho, 1 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 7,51 (d, J= 9,1 1 H) 8,28 (s ancho, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

## Ejemplo 12

- 15 8-Yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio



- 20 Se suspendió 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (384 mg, 1 mmol) en etanol anhidro (10 ml) y se trató con una solución 1,5 M de hidróxido potásico en etanol (6,6 ml, 10 mmoles) a temperatura ambiente, durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (323 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,79 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 8,34 (s, 1 H).

Trabajando según el método anterior los siguientes compuestos fueron preparados:

8-Yodo-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,66 (m, 2 H) 3,04 (m, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 15 H) 8,10 (s, 1 H);

- 25 8-Amino-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,54 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,99 (s ancho 2 H) 7,12 - 7,18 (m, 15 H) 8,57 (s, 1 H);

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

## ES 2 527 696 T3

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,70 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 4,98 (s ancho 2 H) 8,55 (s, 1 H),

Tabla IX

Codificación	Datos de RMN
A21B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,1 (s, 3 H) 2,72 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,07 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,47 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 7,81 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,48 (s ancho, 1 H) 9,73 (s ancho, 1 H)
A35B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,94 (d, J= 6,6 Hz, 6 H) 2,09 (m, 1 H) 2,25 (d, J= 7,3 Hz, 2 H) 2,72 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,08 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,40 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 7,84 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,32 (s ancho, 1 H) 9,72 (s ancho, 1 H)
A37B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,72 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 6,06 (m, 1 H) 6,83 (m, 1 H) 6,97 (m, 1 H) 7,08 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,59 (m, 1 H) 7,85 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,58 (s, 3 H) 9,61 (s, 1 H) 12,10 (s, 1 H)
A8B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2,70 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 6,17 (m, 1 H) 6,91 (d ancho, 1 H) 6,98 (d ancho, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,52 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 7,87 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 12,10 (s, 1 H)
A39B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,76 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,34 (m, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 6,57 (d, J= 8,5 Hz, 1 H) 7,83 (d ancho, J= 8,5 Hz, 1 H) 8,32 (s ancho, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 12,04 (s, 1 H)
A45B8C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,89 (m, 2 H) 7,12 (m, 1 H) 7,36 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,28 (s ancho, 1 H) 8,54 (s ancho, 1 H) 12,10 (s, 1 H)
A51B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,44 (m, 4 H) 2,71 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 3,13 (m, 4 H) 4,04 (s, 3 H) 6,72 (dd, J= 8,5 y 3,0 Hz, 1 H) 7,18 (dd J= 8,5 y 3,0 Hz, 1 H) 7,36 (d, J= 3,0 Hz, 1 H) 8,26 (s ancho, 1 H) 8,65 (s, 1 H)
A85B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,72 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 3,01 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,15 (s, 3 H) 6,56 (dd, J= 8,9 y 2,7 Hz, 1 H) 6,90 (d J= 8,9, 1 H) 7,81 (d, J= 2,7 Hz, 1 H) 8,30 (s ancho, 1 H) 8,55 (s, 1 H)
A48B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (m, 3 H) 2,42 - 2,49 (m, 4 H) 2,60 (s ancho, 2 H) 2,87 (t, J=7,87 Hz, 2 H) 3,08 (s ancho, 4 H) 4,04 (s, 3 H) 6,76 (s ancho, 1 H) 6,87 (s ancho, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 8,02 (s ancho, 1 H) 8,57 (s ancho, 1 H)
A90B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,24 (m, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,60 (m, 2 H) 2,87 (m, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,03 (s, 3 H) 7,01 - 7,34 (m, 2 H) 8,23 (s ancho, 1 H) 8,55 (s ancho, 1 H)
A49B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,78 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 7,35 (m, 2 H) 8,34 (d, J= 1,83 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H)
A98B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,13 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,41 - 2,46 (m, 4 H) 2,69 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,02 - 3,08 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 6,65 (dd, J=8,41, y 2,56 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H)
A80B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,78 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 7,17 - 7,26 (m, 3 H) 7,42 - 7,46 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 12,77 (s ancho, 1 H)
A81B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 4,11 (s, 3 H) 7,20 (dd, J=8,90 Hz, 2 H) 7,27 (ddd, J=7,44, y 1,22 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J=7,80, y 1,60 Hz, 1 H) 7,40 (ddd, J=7,62, y 1,71 Hz, 1 H) 7,45 (dd, J=8,78, y 5,61 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 12,78 (s ancho, 1 H)
A49B8C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,90 (m, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 8,28 (s ancho, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,77 (s ancho, 1 H)
A51B8C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,44 (m, 4 H) 2,71 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 3,13 (m, 4 H) 6,72 (dd, J= 8,5 y 3,0 Hz, 1 H) 7,18 (dd J= 8,5 y 3,0 Hz, 1 H) 7,36 (d, J= 3,0 Hz, 1 H) 8,26 (s ancho, 1 H) 8,65 (s, 1 H)
A118B1C3Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,76 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,96 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,21 (s, 3 H) 7,02 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J=8,66, y 2,56 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,48 (d, J=2,44 Hz, 1 H)

## Ejemplo 13

## 8-Yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



- 5 Una suspensión de 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio (394 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se trató con el clorhidrato de N-etil-N',N'-diisopropil carbodiimida (EDCI) (287 mg, 1,5 mmoles) y con 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ato amónico (304 mg, 2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (320 mg, 90% de rendimiento).

- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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),

Trabajando según el método anterior y usando la amina adecuada se prepararon los compuestos siguientes:

## 8-Amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,68 y 2,90 (2 m, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 6,50 (s ancho, 2 H) 7,32 (s ancho, 2 H) 8,15 (s, 1 H),

- 15 8-Yodo-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,76 (m, 2 H) 3,08 (m, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 7,08 - 7,30 (m, 15 H) 7,43 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H),

Metilamida del ácido 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico

- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,75 (d, J= 4,63 Hz, 3 H) 2,90 (m, 2H) 3,03 (m, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 6,14 (q, J= 4,63 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

Tabla X

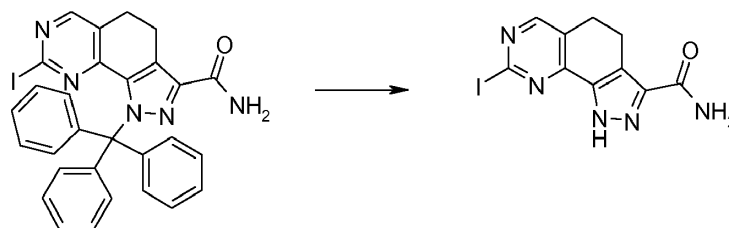
Codificación	Datos de RMN
A8B1C1Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,80 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 6,17 (m, 1 H) 6,941 (m, 1 H) 6,96 (m, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 7,45 (m, 1 H) 7,52 (dd, J= 7,7 y 1,4 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J= 7,7 y 1,4 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 11,75 (s, 1 H)
A45B8C1Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,87 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 7,10 (m, 1 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,52 (s ancho, 1 H) 8,31 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 14,02 (s, 1 H)
A21B1C1Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 2,09 (s, 3 H) 2,81 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 7,10 (m, 1 H) 7,19 (m, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 7,49 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 7,80 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,57 (s ancho, 1 H) 9,64 (s ancho, 1 H)
A35B1C1Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,94 (d, J= 6,6 Hz, 6 H) 2,09 (m, 1 H) 2,25 (d, J= 7,3 Hz, 2 H) 2,81 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 7,11 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,42 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 7,81 (d, J= 7,7 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,67 (s ancho, 1 H)
A37B1C1Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,80 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,18 (s, 3 H) 6,10 (m, 1 H) 6,89 (m, 1 H) 7,02 (m, 1 H) 7,15 (m, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,46 (m, 1 H) 7,52 (m, 1 H) 7,81 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,68 (s, 3 H) 9,56 (s, 1 H)
A51B1C1Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,44 (m, 4 H) 2,80 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,12 (m, 4 H) 4,16 (s, 3 H) 6,75 (dd, J= 9,2 y 3,0 Hz, 1 H) 7,19 (dd J= 9,2 y 3,0 Hz, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,30 (d, J= 3,0 Hz, 1 H) 7,43 (s ancho, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H)
A51B1C4Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,46 - 2,52 (m, 4 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,81 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,13 - 3,18 (m, 4 H) 4,17 (s, 3 H) 6,77 (dd, J=9,02, y 3,05 Hz, 1 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 7,31 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 8,07 (q, J=4,59 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H)
A51B1C7Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42 - 2,46 (m, 4 H) 2,82 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,11 - 3,16 (m, 4 H) 3,93 - 4,05 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 6,76 (dd, J=9,02, y 2,80 Hz, 1 H)

ES 2 527 696 T3

Codificación	Datos de RMN
	7,20 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,71 (t, J=6,46 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H)
A85B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,81(m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,02 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,27 (s, 3 H) 6,59 (dd, J= 8,9 y 2,9 Hz, 1 H) 6,92 (d J= 8,9, 1 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 7,73 (d, J= 2,9 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H)
A85B1C4Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,35 (m, 3 H) 2,62 (m, 4 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,81 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,27 (s, 3 H) 6,61 (dd, J=8,84, y 2,87 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=8,90 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H)
A39B1C4Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2,29 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,85 (t, J= 7,8 Hz, 2 H) 3,00 (t, J= 7,8 Hz, 2H) 3,41 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,60 (dd, J= 9,2 y 2,3 Hz, 1 H) 7,85 (d, J= 9,2 Hz, 1 H) 8,10 (m, 1H) 8,32 (d, J= 2,3 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1H)
A48B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,77 (t, J= 7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J= 7,68 Hz, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,13 (s, 3 H) 6,86 (s ancho, 1 H) 6,96 (dd, J= 8,62, y 2,50 Hz, 1 H) 7,23 (s ancho, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,51 (d, J= 8,62 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H)
A48B1C4Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,78 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,17 (m, 4 H) 4,15 (s, 3 H) 6,88 (m, 1 H) 6,98 (dd, J=8,96, y 2,74 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 8,05 (q, J=4,67 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H)
A89B1C6Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,77 (m, 4 H) 2,97 (s, 3 H) 3,12 (m, 4 H) 3,21 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,20 (s, 3 H) 6,49 (dd, J=8,78, y 2,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H)
A89B1C4Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,78 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,17 (m, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 4,15 (s, 3 H) 6,49 (dd, J=8,78, y 2,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,05 (q, J=4,67 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H)
A89B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,31 (s ancho, 3 H) 2,54 - 2,62 (m, 4 H) 2,78 (t, J= 7,68 Hz, 2 H) 2,94 - 3,00 (m, 2 H) 3,12 - 3,19 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 4,23 (s, 3 H) 6,51 (dd, J 8,72, y 2,50 Hz, 1 H) 6,65 (d, J= 2,44 Hz, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,66 (d, J= 8,78 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H)
A49B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,83 (t, J= 7,74 Hz, 2 H) 2,96 - 3,02 (m, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,36 (d, J= 1,10 Hz, 1 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 8,29 (dd, J= 1,59, y 0,98 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
A98B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,13 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,41 - 2,45 (m, 4 H) 2,77 (t, J=7,82 Hz, 2 H) 2,96 (t, J=7,82 Hz, 2 H) 3,03 - 3,07 (m, 4 H) 4,11 - 4,14 (m, 3 H) 6,67 (dd, J=8,35, y 2,62 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=2,40 Hz, 1 H) 7,23 (s ancho, 1 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H)
A49B7C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,27 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,83 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,93 - 3,06 (m, 2 H) 4,61 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 3 H) 8,09 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
A49B8C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,83 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,36 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 8,29 (dd, J=1,59, y 0,98 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
A118B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,84 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,32 (s, 3 H) 7,03 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J=8,66 y 2,56 Hz, 1 H) 7,27 (s ancho, 1 H) 7,47 (s ancho, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,40 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H)
A118B1C8Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,84 (t, J=7,72 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,72 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,32 - 4,36 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,48 (dd, J=8,35 y 2,38 Hz, 1 H) 6,57 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J=8,66 y 2,44 Hz, 1 H) 8,20 - 8,23 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,39 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H)
A85B1C8Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,43 - 2,49 (m, 4 H) 2,77 - 2,85 (m, 2 H) 2,96 - 3,00 (m, 2 H) 3,01 - 3,04 (m, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 4,34 (d, J=6,22 Hz, 2 H) 6,48 (dd, J=8,35, 2,38 Hz, 1 H) 6,57 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 6,60 (dd, J=8,90 y 2,93 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,20 (t, J=6,10 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)

## Ejemplo 14

## 8-Yodo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



Se trató 8-Yodo-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (291 mg, 0,5 mmoles) en DCM (10 ml) con ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió DCM (40 ml) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio, después con solución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El sólido bruto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) para producir 143 mg del compuesto del título (84% de rendimiento),

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,93 (m, 2 H) 3,04 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 14,25 (s, 1 H),

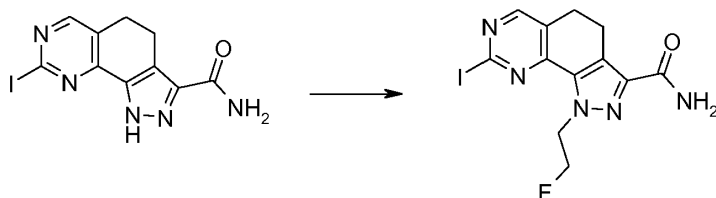
Trabajando según este método, se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XI

Codificación	Datos de RMN
A51B8C1Z	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 2,22 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,84 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,17 (m, 4 H) 6,71 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,22 (s ancho, 1 H) 7,29 (m, 1 H) 7,49 (s ancho, 1 H) 7,61 (s ancho, 1 H) 8,31 (s ancho, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 13,94 (s ancho, 1 H)

## Ejemplo 15

## 8-Yodo-1-(2-fluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



Una mezcla de 8-yodo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (104 mg, 0,3 mmoles) en THF (3 ml) se trató con trifetilfosfina en soporte de resina (0,4 g, 3 mmoles/g, 1,2 mmoles), di-*t*-butilazodicarboxilato (276 mg, 1,2 mmoles), y 2-fluoroetanol (70 microlitros, 1,2 mmoles) durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se filtró y la solución se concentró. La cristalización de éter dietílico produjo 74 mg del compuesto del título (62% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,92 (m, 2 H) 3,05 (m, 2 H) 4,86 (m, 1 H) 4,96 (m, 2 H) 5,05 (m, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H),

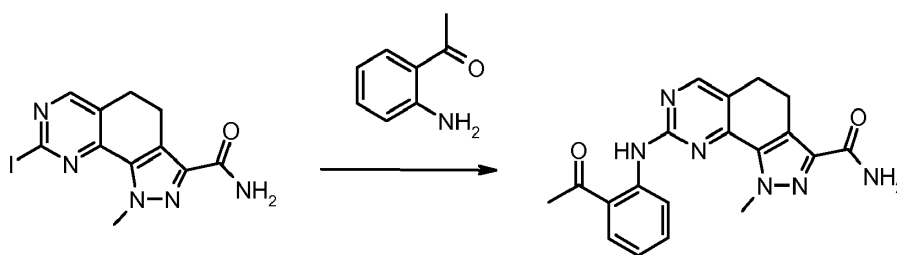
Trabajando según el método anterior y usando el alcohol apropiado se prepararon los compuestos siguientes:

Tabla XII

Codificación	Datos de RMN
A45B2C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,82 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,57 (m, 1 H) 4,69 (m, 1 H) 4,85 (m, 1 H) 4,91 (m, 1 H) 7,26 (m, 1 H) 7,29 (s ancho, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,45 (s ancho, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H)
A45B3C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (d, J= 6,71 Hz, 6 H) 2,78 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,60 (m, 1 H) 7,23 (s ancho, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 7,31 (s ancho, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,73 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H)
A45B4C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (m, 6 H) 2,79 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,26 (m, 1 H) 3,39 (m, 1 H) 3,64 (m, 1 H) 3,80 (m, 1 H) 4,41 (m, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 4,90 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,39 (m, 2 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H)
A51B2C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 2,68 (m, 4 H) 2,82 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,22 (m, 4 H) 4,54 (m, 1 H) 4,66 (m, 1 H) 4,83 (m, 1 H) 4,90 (m, 1 H) 6,83 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,29 (s ancho, 1 H) 7,43 (s ancho, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H)
A51B7C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,15 (t, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,64 (m, 4 H) 2,82 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,22 (m, 4 H) 4,54 (q, 2 H) 6,86 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,28 (s ancho, 1 H) 7,38 (s ancho, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H)
A49B4C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (m, 6 H) 2,79 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,27 (m, 2 H) 3,71 (m, 1 H) 3,87 (m, 1 H) 4,42 (m, 1 H) 4,80 (m, 1 H) 4,98 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 7,38 (s ancho, 2 H) 7,45 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
A51B4C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (m, 6 H) 2,54 (m, 5 H) 2,77 - 2,81 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 2 H) 3,12 - 3,27 (m, 5 H) 3,37 - 3,46 (m, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,71 - 3,82 (m, 1 H) 4,37 (t, J=2,87 Hz, 1 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 4,84 - 4,94 (m, 1 H) 6,80 (dd, J=9,21 y 2,99 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 7,25 - 7,28 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H)

## Ejemplo 16

8-[(2-Acetilfenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A2B1C1Z)



5

Se cargaron acetato de paladio Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mg, 0,09 mmoles), (+)-BINAP (55 mg, 0,09 mmoles) y dimetilformamida (5 ml) en un matraz de fondo redondo purgado con argón. El matraz se evacuó y se llenó con argón. La mezcla se agitó bajo argón durante 30 minutos y se añadió una mezcla de 2-acetilfenilamina (0,162 ml, 1,35 mmoles), 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (319 mg, 0,9 mmoles), y carbonato potásico (1,24 g, 9 mmoles) en dimetilformamida (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 80° C durante 4 horas en argón. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celita. El disolvente se concentró y el producto bruto sólido se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) para dar 153 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 2,87 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,02 (t, J=7,68 Hz 2 H) 4,36 (s, 3 H) 7,10 (ddd, J=8,08, 7,10 y 1,16 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,65 (ddd, J=8,54, 7,19 y 1,46 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=7,99 y 1,52 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,75 (dd, J=8,54 y 0,98 Hz, 1 H) 11,61 (s, 1 H)

15

Trabajando siguiendo el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XIII

Codificación	Datos de RMN
A1B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,04 (t, J=7,70 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,70 Hz, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 7,26 (m, 1 H) 7,27 (s ancho, 1H) 7,47 (s ancho, 1 H) 7,73 (m, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,12 (m, 2 H) 10,02 (s, 1 H)
A34B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,87 (t, J=7,70 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,70 Hz, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 4,27 (s, 3 H) 7,25-7-30 (s ancho, 1H) 7,27 (m, 1 H) 7,47 - 7,52 (s ancho, 1 H) 7,74 (m, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,49 (m, 1 H) 8,51 (m, 1H) 9,23 (s, 1 H)
A39B2C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,54 (s, 3 H) 2,86 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 3,34 (m, 4 H) 4,87 (m, 1 H) 4,99 (m, 1 H) 5,06 (m, 1 H) 5,13 (m, 1 H) 6,61 (dd, J= 9,2 y 2,5 Hz, 1 H) 7,33 (s ancho, 1 H) 7,50 (s ancho, 1 H) 7,88 (d ancho, J= 9,2 Hz, 1 H) 8,33 (d, 2,5 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 12,13 (s, 1 H)
A40B2C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,52 (s, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 2,93 (m, 4 H) 3,01 (m, 2 H) 4,66 (m, 1 H) 4,78 (m, 1 H) 4,91 (m, 1 H) 4,97 (m, 1 H) 7,01 (d, J= 8,0 Hz, 1 H) 7,31 (s ancho, 1 H) 7,42 (t, J= 8,0 Hz, 1 H) 7,47 (s ancho, 1 H) 7,53 (d, J= 8,0 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H)
A2B2C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 4,88 (m, 1 H) 4,99 (m, 1 H) 5,08 (m, 1 H) 5,13 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,33 (s ancho, 1 H) 7,50 (s ancho, 1 H) 7,65 (m, 1 H) 8,07 (dd, J= 8,05 y 1,5 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,62 (dd, J= 8,54 y 0,9 Hz, 1 H) 11,54 (s, 1 H)
A84B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,47 - 2,55 (m, 4 H) 2,66 (s, 3 H) 2,83 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,14 - 3,19 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 7,27 (s ancho, 1 H) 7,32 (dd, J=9,15 y 2,68 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 7,48 (s ancho, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,49 (d, J=9,15 Hz, 1 H) 11,04 (s, 1 H)
A39B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,55 (s, 3 H) 2,85 (t, J= 7,8 Hz, 2 H) 3,00 (t, J= 7,8 Hz, 2 H) 3,35 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 6,63 (dd, J= 9,2 y 2,5 Hz, 1 H) 7,29 (s ancho, 1 H) 7,49 (s ancho, 1 H) 7,88 (d ancho, J= 9,2 Hz, 1 H) 8,33 (d, J= 2,5 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 12,13 (s, 1 H)
A40B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,57 (s, 3H) 2,81 (t, J= 7,32 Hz, 2 H) 2,93 (m, 4 H) 3,99 (t, J= 7,68 Hz, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 6,96 (dd, J= 8,17 Hz, 1 H) 7,27 (s ancho, 1 H) 7,41 (t, J= 8,17 Hz 1 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 7,71 (d ancho, J= 8,17 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H)
A51B6C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,72 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 6,55 (m, 2 H) 7,08 (m, 6 H) 7,14 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 7,23 (m, 9 H) 7,40 (s ancho, 1 H) 7,96 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H)
A41B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,62 (m, 2 H) 1,78 (m, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 2,21 (s ancho, 3 H) 2,81 (m, 2 H) 2,84 (t, J= 7,74 Hz 2 H) 2,99 (t, J= 7,68 Hz 2 H) 3,75 (m, 1 H) 4,24 (s, 3 H) 7,25 (s ancho 1 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 7,88 (m, 2 H) 8,13 (d, J= 8,54 Hz, 1 H) 8,31 (d, J= 7,68 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
A42B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,70 (m, 2 H) 1,91 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,84 (t, J= 7,80 Hz, 1 H) 3,01 (t, J= 7,80 Hz, 2 H) 3,88 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,32 (s, 3 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 8,20 (m, 1 H) 8,25 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,22 (s, 1H)
A44B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,86 (t, J= 7,68 Hz, 2 H) 3,00 (t, J= 7,8 Hz 2 H) 4,24 (s, 3 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,47 (s ancho, 1 H) 7,70 (dq, J= 9,08 y 2,87 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J= 9,07 y 1,61 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,99 (d, J= 2,80 Hz, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
A47B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,81 (t, J= 7,74 Hz, 2 H) 2,97 (t, J= 7,8 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,28 (s, 3 H) 4,44 (d, J= 5,37 Hz, 2 H) 5,05 (t, J= 5,55 Hz, 1 H) 6,94 - 6,97 (m, 1 H) 6,99 (m, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,45 (s ancho, 1 H) 8,07 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H)
A113B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,76 (s ancho, 2 H) 2,80 - 2,85 (m, 2 H) 2,91 (d, J=4,51 Hz, 3 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 3,21 - 3,34 (m, 1 H) 3,63 (d, J=10,36 Hz, 1 H) 3,73 - 3,82 (m, 1 H) 3,96 - 4,05 (m, 1 H) 4,14 (s, 3 H) 6,22 (s ancho, 1 H) 7,28 (s ancho, 1 H) 7,32 - 7,35 (m, 1 H) 7,37 (s ancho, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,93 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,38 (s, 0 H) 9,15 (s, 1 H)
A114B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,73 - 1,89 (m, 2 H) 1,99 - 2,08 (m, 2 H) 2,78 - 2,86 (m, 2 H) 2,82 (d, J=4,63 Hz, 3 H) 2,99 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 2 H) 3,49 - 3,57 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 7,09 (dd, J=8,54 y 2,11 Hz, 1 H) 7,28 (s ancho, 1 H) 7,38 (dd, J=9,45 y 1,04 Hz, 1 H) 7,40 (s ancho, 1 H)



ES 2 527 696 T3

Codificación	Datos de RMN
	7,72 (d, J=2,11 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H)
A49B6C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,72 - 2,78 (m, 2 H) 3,06 - 3,12 (m, 2 H) 6,26 (s, 1 H) 6,56 (s ancho, 1 H) 7,08 (m, 6 H) 7,23 (m, 10 H) 7,33 (m, 1 H) 7,41 (s ancho, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,59 (d, J=2,44 Hz, 1 H)
A116B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45 (s ancho, 4 H) 2,78 - 2,85 (m, 2 H) 2,95 - 3,03 (m, 2 H) 3,05 - 3,12 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) 6,70 (dd, J=8,72 y 2,74 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,34 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 7,45 (s ancho, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H)
A119B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 - 2,84 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 6,82 (dd, J=9,15 y 2,93 Hz, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 5 H) 8,36 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H)
A120B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 - 2,84 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 6,82 (dd, J=9,15 y 2,93 Hz, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 5 H) 8,36 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H)

Las tablas a continuación muestran los datos analíticos de HPLC/Masas para algunos compuestos representativos de la invención.

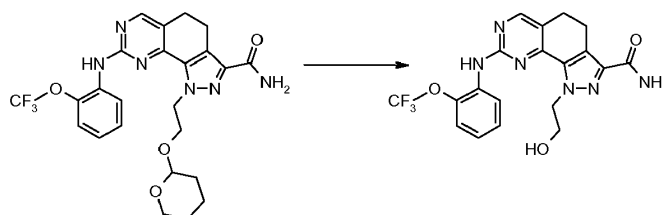
Tabla XIV

Codificación	M+H	TR	MÉTODO
A3B1C1Z	389,13	2,2	4
A4B1C1Z	335,16	2,0	4
ASB1C1Z	339,14	2,0	4
A6B1C1Z	351,16	1,5	4
A9B1C1Z	425,17	2,7	4
A19B1C1Z	364,15	1,5	4
A18B1C1Z	419,23	2,1	4
A10B1C1Z	397,18	2,5	4
A11B1C1Z	346,14	1,7	4
A13B1C1Z	400,12	1,5	4
A14B1C1Z	446,27	3,8	4
A15B1C1Z	440,18	2,3	4
A16B1C1Z	406,20	2,1	4
A17B1C1Z	386,17	2,3	4
A22B1C1Z	411,19	2,6	4
A26B1C1Z	436,19	1,38	3
A20B1C1Z	429,15	1,65	3
A24B1C1Z	345,14	1,8	4
A27B1C1Z	350,17	1,8	4

Codificación	M+H	TR	MÉTODO
A28B1C1Z	363,19	2,4	4
A29B1C1Z	367,13	2,2	4
A45B1C1Z	405,13	2,4	4
A33B1C1Z	379,15	2,4	4
A32B1C1Z	413,17	2,7	4
A30B1C1Z	412,19	2,5	4
A31B1C1Z	357,13	1,8	4
A105B1C1Z	351,37	2,4	4
A106B1C1Z	353,36	2,3	4

## Ejemplo 17

8-(2-Trifluorometoxi-fenilamina)-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A45B5C1Z)



5

Se disolvieron 0,085 g (0,15 mmoles) de 8-(2-trifluorometoxi-fenilamina)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en 10 ml de etanol y se añadieron 28 mg de ácido p-toluensulfónico (0,15 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 80/20) para dar 59 mg (90% de rendimiento) del compuesto del título.

10

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,80 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,67 (m, 2 H) 4,66 (m, 2 H) 7,22 (m, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,39 (m, 2 H) 7,43 (s ancho, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,0 (s, 1 H).

Trabajando según el método anterior se prepararon los compuestos siguientes:

15

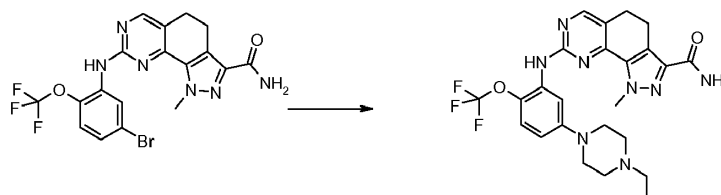
1-((2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B5C1Z)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,24 (s, 3 H) 2,46 (s ancho, 4 H) 2,80 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,15 (s ancho, 4 H) 3,64 (q, J=5,49 Hz, 2 H) 4,59 (t, J=5,79 Hz, 1 H) 4,63 (t, J=5,37 Hz, 2 H) 6,79 (dd, J=8,96 y 2,99 Hz, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,25 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H).

20

## Ejemplo 18

8-[5-(4-Etil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A94B1C1Z)



5 Se cargaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, (9,1 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (7,8 mg, 0,02 mmoles), 8-[2-trifluorometoxi-5-bromo-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (200 mg, 0,41 mmoles) en THF (4,5 ml) en un matraz de fondo redondo purgado con argón. El matraz se evacuó y se llenó con argón. Se añadió solución de LiN(TMS)<sub>2</sub> (1 M en THF, 2,7 ml) y N-etilpiperazina (0,125 ml, 0,98 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó después enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El sólido bruto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) para dar 46 mg (52% de rendimiento) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,02 - 1,07 (m, 3 H) 2,32 - 2,64 (m, 6 H) 2,77 - 2,83 (m, 2 H) 2,97 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,14 (s ancho, 4 H) 4,16 (s, 3 H) 6,76 (dd, J=9,08 y 2,99 Hz, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,31 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,43 (s ancho, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H).

Trabajando siguiendo el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

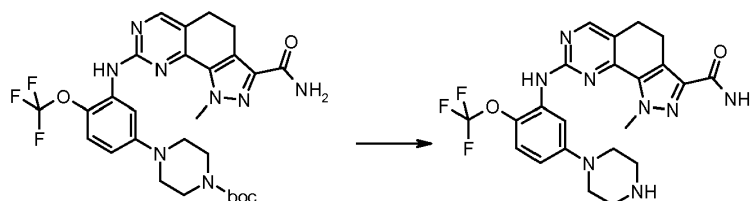
Tabla XV

Codificación	Datos de RMN
A95B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,87 (d, J=12,68 Hz, 2 H) 2,02 (t, J=10,79 Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,73 (d, J=10,97 Hz, 2 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 5,66 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 6,36 (dd, J=8,90 y 2,80 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=2,68 Hz, 1 H) 7,04 (dd, J=8,90 y 1,22 Hz, 1 H) 7,23 (s ancho, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H)
A96B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,80 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,07 - 3,14 (m, 2 H) 3,41 - 3,47 (m, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 6,77 (dd, J=9,08 y 2,99 Hz, 1 H) 7,22 (dq, J=9,02 y 1,34 Hz, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,33 (ninguno, 1 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,35 (ninguno, 1 H) 8,90 (s, 1 H)
A99B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,65 (m, 2 H) 1,90 (s ancho, 4 H) 2,08 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,80 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,05 - 3,34 (m, 5 H) 3,78 (d, J=13,90 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 6,80 (dd, J=9,21 y 2,99 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J=9,02 y 1,34 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,36 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H)
A100B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,67 (t, J=6,89 Hz, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,29 (m, 4 H) 2,33 (m, 2 H) 2,80 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,02 (d, J=5,73 Hz, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 5,86 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 6,34 (dd, J=8,90 y 2,80 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=8,84, 1,28 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H)
A101B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,67 (m, 2 H) 2,37 (m, 8 H) 2,59 (s ancho, 2 H) 2,81 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,17 (s, 3 H) 6,76 (dd, J=9,15 y 2,93 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=9,08 y 1,28 Hz, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,32 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H)
A107B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,60 (m, 4 H) 1,93 (m, 4 H) 2,37 (m, 6 H) 2,80 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,04 (m, 2 H) 3,76 (s ancho, 1 H) 4,17 (s, 3 H) 6,35 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J=9,15 y 1,10 Hz, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,43 (s ancho, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H)
A108B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,90 (t, J=7,07 Hz, 6 H) 2,45 (m, 4 H) 2,79 (m, 2 H) 2,91 (s, 3 H) 2,96 (m, 2 H) 3,37 (m, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 6,48 (dd, J=9,15 y 3,05 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,23 (s ancho, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H)
A109B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,47 (m, 2 H) 1,65 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,25 (m, 6 H) 2,81 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 5,81 (m, 1 H) 6,35 (dd, J=8,90 y 2,80 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J=8,84 y 1,28 Hz, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,44 (s ancho, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H)
A110B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,04 (s, 6 H) 1,08 (s, 6 H) 1,22 (m, 3 H) 1,81 (d, J=11,34 Hz, 1 H) 2,19 (s, 3 H) 2,81 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,47 (m, 1 H) 4,19 (s, 3 H) 5,59 (d, J=7,44 Hz, 1 H) 6,37 (dd, J=8,90 y 2,44 Hz, 1 H) 7,04 - 7,09 (m, 2 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,44 (s ancho, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H)
A111B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,03 (m, 2 H) 2,79 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,41 (m, 2 H) 3,60 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 6,55 (dd, J=9,15 y 2,93 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H)
A112B1C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,65 (m, 1 H) 2,05 (m, 1 H) 2,79 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,86 (m, 1

Codificación	Datos de RMN
	H) 4,19 (s, 3 H) 5,95 (d, J=6,22 Hz, 1 H) 6,37 (dd, J=8,90 y 2,80 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 7,11 (m, 1 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,44 (s ancho, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H)
A51B11C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,42 - 2,47 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,10 - 3,16 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 5,73 (s, 2 H) 6,69 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 6,76 (dd, J=9,15 y 2,93 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 7,20 (dd, J=9,08 y 1,28 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H)

## Ejemplo 19

8-(5-Piperazin-1-il-2-trifluorometoxi-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A97B1C1Z)



5

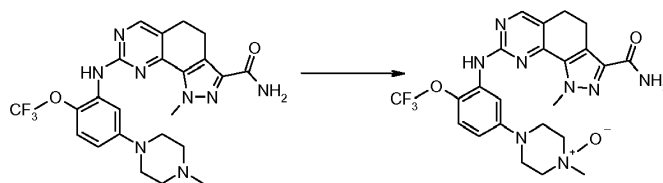
A una solución de 8-[5-(4-t-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (94 mg, 0,16 mmoles) en dioxano (3 ml), se añadieron HCl 4 M en dioxano (0,89 ml, 3,42 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se decantó, para dar el compuesto final como una sal de clorhidrato en rendimiento cuantitativo.

10

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 3,19 - 3,43 (m, 8 H) 4,17 (s, 3 H) 6,83 (dd, J=9,02 y 3,05 Hz, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 2 H) 7,38 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 7,39 (s ancho, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,97 (s ancho, 2 H) 9,02 (s, 1 H).

## Ejemplo 20

15 8-(2-Trifluorometoxi-5-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-il)-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A102B1C1Z)



20

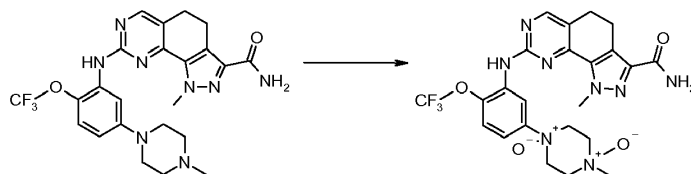
A una solución de 8-(2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (50 mg, 0,1 mmol) en una mezcla (1:1) DCM/Acetona (10 ml), se añadió 0,1 M 3,3-dimetil-dioxirano (2 ml, 0,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el bruto se purificó por cromatografía de flash (DCM/MeOH/7 N NH<sub>3</sub> en metanol 9:1:0,2), para dar el compuesto final (16 mg, 30%) como un sólido blanco.

25

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,81 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,03 (d, J=7,68 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,44 - 3,53 (m, 6 H) 4,18 (s, 3 H) 6,83 (dd, J=9,08 y 2,99 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=1,34 Hz, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,39 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H).

## Ejemplo 21

8-(2-Trifluorometoxi-5-(4-metil-1,4-dioxi-piperazin-1-il)-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A103B1C1Z)



A una solución de 8-(2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (50 mg, 0,1 mmol) en una mezcla(1:1) DCM/Acetona (10 ml), se añadió 0,1 M 3,3-dimetil-dioxirano (5 ml, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía de flash (DCM/MeOH /7 N NH<sub>3</sub> en metanol 9:1:0,2), para dar el compuesto final (21 mg, 40%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,24 (s, 3 H) 7,54 (dd, J=2,07 y 1,46 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=3,78 y 3,41 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,94 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 9,29 (s, 1 H),

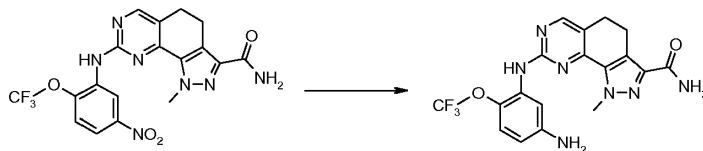
Trabajando según el mismo procedimiento se preparó el compuesto siguiente:

1-((2-hidroxi-etil)-8-(2-trifluorometoxi-5-(4-metil-1,4-dioxi-piperazin-1-il)-fenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A103B5C1Z),

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,82 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,08 (t, J=9,57 Hz, 4 H) 3,23 (s, 3 H) 3,68 (q, J=6,38 Hz, 2 H) 4,25 (td, J=11,67 y 2,01 Hz, 2 H) 4,52 - 4,76 (m, 4 H) 6,53 (t, J=5,30 Hz, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 7,56 (dq, J=9,08 y 1,40 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=9,14 y 2,80 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,77 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

### 15 Ejemplo 22

8-(5-Amino-2-trifluorometoxi-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A46B1C1Z)

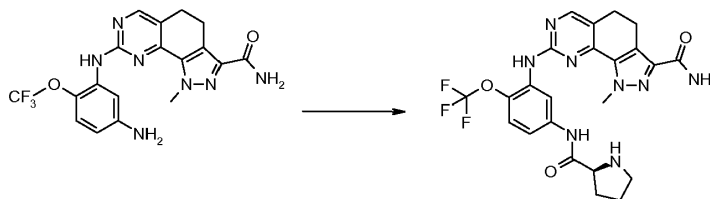


Se añadió a una suspensión de 8-(5-nitro-2-trifluorometoxi-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (630 mg, 1,4 mmoles) en metanol (6 ml) cloruro amónico (240 mg, 4,3 mmoles) en agua (25 ml) y hierro (397 mg, 7,4 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas hasta que el HPLC reveló la desaparición del material de partida. El disolvente se eliminó y el producto bruto se diluyó con trifluoroetanol. Se eliminó el hierro y el filtrado se concentró para dar el compuesto final como un sólido marrón claro con un rendimiento cuantitativo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,80 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 2,97 (t, J= 7,56 Hz, 2 H) 4,20 (s, 3H) 5,31 (s ancho, 2 H) 6,34 (dd, J= 8,78 y 2,68 Hz, 1 H) 7,00 (dq, J= 8,79, 1,37 y 1,33 Hz, 1 H) 7,07 (d, J= 2,70 Hz, 1 H) 7,23 (s ancho, 1H) 7,44 (s ancho, 1H) 8,35 (s, 1H) 8,65 (s, 1 H).

### Ejemplo 23

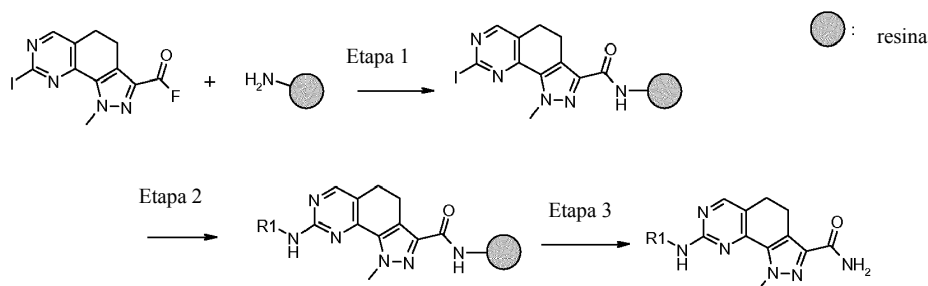
8-{5-[(Pirrolidino-2-carbonil)-amino]-2-trifluorometoxi-fenilamina}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A50B1C1Z)



Se añadió a una suspensión de 8-(5-amino-2-trifluorometoxi-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (146 mg, 0,4 mmoles) en dimetilformamida anhidra (5 ml) TBTU (190 g, 0,6 mmoles) HOBT (81 mg, 0,6 mmoles), y DIPEA (0,104 ml, 0,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió BOC-L-prolina (129 mg, 0,6 mmoles) y la reacción se agitó durante 3 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió, se diluyó con DCM (10 ml) y se trató con TFA (1 ml). La evaporación del disolvente dio el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato (113 mg, 44% de rendimiento).

Codificación	M+H	TR	MÉTODO
A50B1C1Z	517,19	3,7	2
A82B1C1Z	545,21	3,4	2

## Ejemplo 24

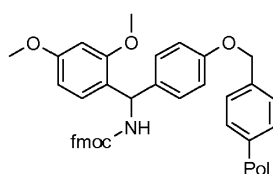


Etapa 1. Acilación de la amina en soporte sólido con fluoruro de 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carbonilo

En este caso, la "resina" es la amida de Rink, 4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-aminometil)fenoxi (copoliestireno-1% DVB):

8,8 g (4,8 mmoles) de la resina mencionada anteriormente se cargaron en un tubo de reacción Argonaut Quest 205 de 100 ml. La eliminación del grupo protector Fmoc se consiguió tratando la resina con 60 ml de piperidina en DMF al 20% durante 5 minutos seguido de un segundo tratamiento durante 30 minutos a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF (3 x 50 ml, 5 minutos), metanol (3 x 50 ml, 5 minutos) y finalmente con diclorometano (3 x 50 ml, 5 minutos).

Se añadió a 8,8 g (4,8 mmoles) de la resina previamente desprotegida, el siguiente reactivo pre-activado de ácido carboxílico fluorado. Se disolvieron en 50 ml de 1,4-dioxano, 2,78 g (7,81 mmoles, 1,6 equivalentes) de 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato, 2,41 g (9,12 mmoles, 1,9 equivalentes) de hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio y 1,59 ml (9,12 mmoles, 1,9 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina. Se añadió N,N-dimetilacetamida gota a gota a la solución hasta que todos los reactivos se disolvieron con sonicación. El sistema de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió un adicional 1,59 ml (9,12 mmoles, 1,9 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina a la solución y todo el contenido se cargó en la resina en el sintetizador Quest 210. La resina se mezcló durante 6 horas a 60° C seguido de 12 horas adicionales a temperatura ambiente. La resina se secó del cóctel de acilación y se lavó con 1,4-dioxano (3 x 50 ml, 5 minutos) después de lo que el procedimiento de acilación se repitió una segunda vez usando el protocolo descrito anteriormente. Después de completar el segundo ciclo de acilación, se secó de nuevo la resina del cocktail de acilación y se lavó con 1,4-dioxano (3 x 50 ml, 5 minutos), DMF (3 x 50 ml, 5 minutos), y finalmente con DCM (3 x 50 ml, 5 minutos). La resina se secó del DCM al vacío. La resina se probó cualitativamente en cuanto a la terminación de la reacción de acilación usando el método de la prueba de ninhidrina.



4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-aminometil)fenoxi(copoliestireno-1% DVB)

Etapa 2. Aminación catalítica de 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en soporte sólido

Usando una cassette de 4 ml del sintetizador Argonaut Trident, se cargaron 200 mg (0,11 mmoles) de la resina de la etapa 1 anterior, en viales separados. Se añadieron a cada uno de los viales del reactor purgados con argón, carbonato potásico finamente dividido (0,15 g, 1,1 mmoles), acetato de paladio [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (2,5 mg, 0,011 mmoles, al 10%), (±)-BINAP (6,8 mg, 0,011 mmoles, al 10%) y la amina correspondiente (0,22 mmoles, 2 equivalentes) en dimetilacetamida desgasada (argón) (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 60° C durante 10 horas en la estación del sintetizador Argonaut Trident Automated Library (ALS). La estación de Trident ALS se programó para agitar continuamente mecánicamente la resina a 60° C mientras que se incorporó una "purga" de gas nitrógeno para suspender de nuevo el carbonato potásico poco soluble. La purga de gas nitrógeno se incorporó una vez cada hora, con una duración de 30 segundos, a través del ciclo de calentamiento de 16 horas.

La resina se vació del cóctel de síntesis y se lavó usando la estación del sintetizador Argonaut Trident External Agitation Thermal Unit (EATU) con DMA (3 x 2 ml, 5 minutos). El ciclo de aminación catalítica anterior se repitió una segunda vez usando el procedimiento descrito anteriormente.

Después de la terminación del segundo ciclo de aminación, se vació la resina del cóctel de síntesis y se lavó usando la estación del sintetizador Argonaut Trident EATU con DMF (1 x 2 ml, 5 minutos), con agua (1 x 2 ml, 5 minutos), con DMF/agua (1:1) (3 x 2 ml, 5 minutos), con DMF (3 x 2 ml, 5 minutos), con metanol (3 x 2 ml, 5 minutos) y con DCM (3 x 2 ml, 5 minutos).

- 5 Etapa 3. Escisión de la 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida sustituida diferencialmente del soporte sólido

- 10 A cada vial del reactor Argonaut Trident, se añadieron 2 ml del cóctel de escisión de la resina siguiente: diclorometano (100 ml), ácido trifluoroacético (98 ml) y agua (2 ml). La resina, suspendida en el cóctel de escisión, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en la estación de síntesis Argonaut Trident EATU. La solución que contenía los productos brutos se recogió en viales separados. La resina se trató con un segundo ciclo del cocktail de escisión mencionado anteriormente y tres lavados adicionales de la resina con diclorometano (2 ml cada uno) se recogieron también en los mismos viales correspondientes.

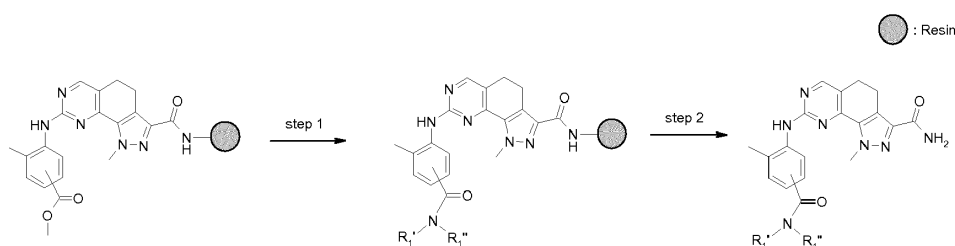
Con un trabajo análogo, se prepararon los compuestos siguientes:

Tabla XVI

Codificación	M+H	TR	MÉTODO
A52B1C1Z	403,3	1,444	1
A53B1C1Z	390,2	0,951	1
A66B1C1Z	464,3	0,943	1
A65B1C1Z	447,3	1,141	1
A54B1C1Z	387,2	0,739	1
A55B1C1Z	377,2	1,477	1
A56B1C1Z	427,3	1,6	1
A57B1C1Z	463,7	1,845	1
A58B1C1Z	446,7	1,592	1
A59B1C1Z	461,3	1,361	1
A60B1C1Z	361,3	1,443	1
A61B1C1Z	437,1	1,47	1
A62B1C1Z	455,3	1,413	1
A63B1C1Z	431,7	1,617	1
A64B1C1Z	400,3	1,525	1
A67B1C1Z	415,3	1,508	1
A79B1C1Z	404,3	1,369	1
A68B1C1Z	387,2	1,273	1
A69B1C1Z	439,3	1,311	1
A70B1C1Z	411,3	1,634	1
A71B1C1Z	431,7	1,615	1
A72B1C1Z	384,1	1,279	1
A73B1C1Z	380,2	1,282	1
A74B1C1Z	393,2	1,255	1

Codificación	M+H	TR	MÉTODO
A75B1C1Z	393,2	1,228	1
A76B1C1Z	363,2	0,919	1
A77B1C1Z	378,2	0,832	1
A78B1C1Z	421,2	1,577	1

## Ejemplo 25



5 Etapa 1. Acilación directa de los ésteres metílicos en soporte sólido de 4-[(3-carbamoyl-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-8-il)amino]-3-metilbenzoato de metilo

Se aplicó un protocolo modificado de la química de acilación de amidas de Weinreb (Tetrahedron Lett, 1977, 48, 4171) para la generación de las carboxamidas deseadas directamente a partir de los compuestos de éster metílico unidos a un soporte sólido. Se cargó en un vial de reactor de microondas Biotage/Personal Chemistry, Smith Creator de 0,5-2 ml 200 mg (1,1 mmoles) de la resina seca preparada en la etapa 2 (aminación catalítica) anterior. El vial se purgó con gas argón y se dejó estar. Se cargó en un vial purgado con gas argón, un vial de 3,70 ml que contenía 2 ml de DCM seco 0,045 g (0,44 mmoles, 4 equivalentes) de la amina apropiada seguido de 225 microlitros de una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno). El vial se agitó en un mezclador de vórtex durante 30 segundos y se dejó estar a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de este tiempo el contenido total se cargó en el vial del reactor de microondas que contenía la resina seca. El vial de microondas se colocó en el sistema de microondas Smith Creator que se programó para irradiar el vial durante 10 minutos a 110° C con enfriamiento simultáneo. Después de completar el ciclo de calentamiento y enfriamiento, se apagó la reacción con metanol/agua (1:1) y se lavó con DMF (3 x 2 ml, 5 minutos), con metanol (3 x 2 ml, 5 minutos) y con DCM (3 x 2 ml, 5 minutos).

15 Etapa 2. Escisión del soporte sólido de los compuestos de 8-[(5-carbamoyl-2-metilfenil)amina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida sustituidos diferencialmente

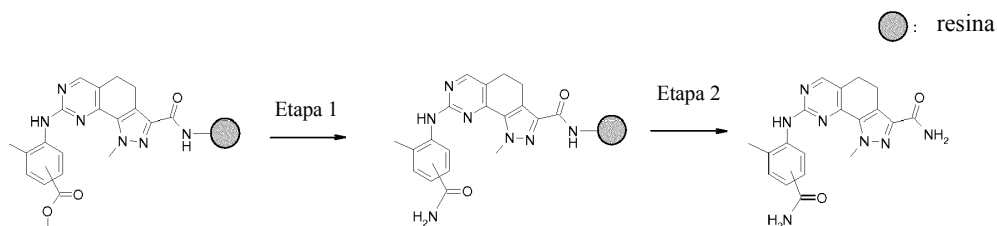
20 A cada vial del reactor, se añadieron 2 ml del cóctel siguiente de escisión de la resina: diclorometano (100 ml), ácido trifluoroacético (98 ml) y agua (2 ml). Se agitó la resina suspendida en el cóctel de escisión durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución que contenía los productos brutos se recogió en viales separados. La resina se trató con un segundo ciclo del cóctel de escisión mencionado anteriormente y tres lavados adicionales de la resina con diclorometano (2 ml cada uno) se recogieron también en los mismos viales correspondientes.

25 Tabla XVII

Codificación	M+H	TR	MÉTODO
A86B1C1Z	378,2	0,832	1
A87B1C1Z	378,1	0,705	1
A83B1C1Z	394,1	0,764	1
A93B1C1Z	394,4	0,792	1



Ejemplo 26



Etapa 1. Acilación directa de los ésteres metílicos en soporte sólido de 4-[(3-carbamoi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-8-il)amino]-3-metilbenzoato de metilo

- 5 En una cassette del sintetizador Argonaut Trident de 4 ml, se colocaron 200 mg (0,11 mmoles) de la resina seca preparada en la etapa 2 (aminación catalítica) anterior. Se purgaron los viales con gas argón y se añadió 1 ml de THF seco para hinchar de antemano la resina. Se cargó en la resina suspendida 1,1 ml (1,1 mmoles, 10 equivalentes) de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF) seguido de 0,058 g de cloruro amónico (1,1 moles, 10 equivalentes). Se agitó la cassette durante 60 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se eliminó el contenido de la cassette y se lavó con DMF (3 x 2 ml, 5 minutos), con metanol (3 x 2 ml, 5 minutos) y con DCM (3 x 2 ml, 5 minutos).

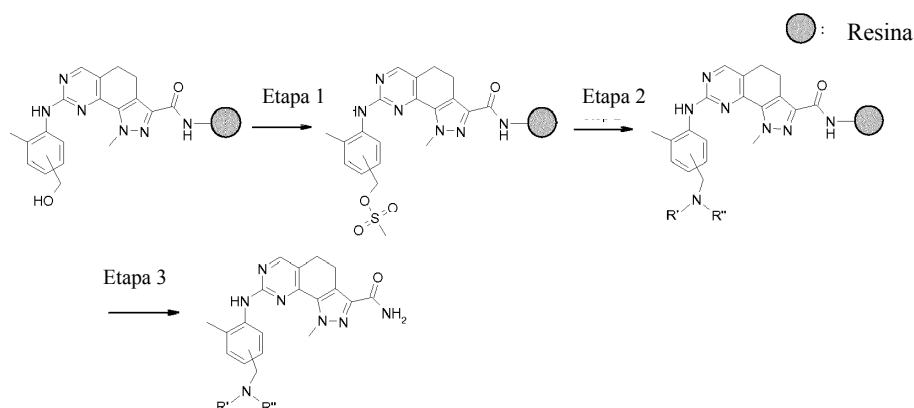
Etapa 2. Escisión de los compuestos de 8-[(5-carbamoi-2-metilfenil)amina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida sustituidos diferencialmente del soporte sólido

- 15 A cada vial del reactor Argonaut Trident, se añadieron 2 ml del cóctel siguiente de escisión de la resina: diclorometano (100 ml), ácido trifluoroacético (98 ml) y agua (2 ml). La resina, suspendida en el cóctel de escisión, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en la estación de síntesis Argonaut Trident EATU. La solución que contenía los productos brutos se recogió en viales separados. La resina se trató con un segundo ciclo del cóctel de escisión mencionado anteriormente y tres lavados adicionales de la resina con diclorometano (2 ml cada uno) se recogieron también en los mismos viales correspondientes.

20 Tabla XVIII

Codificación	M+H	TR	MÉTODO
A77B1C1Z	378,2	0,832	1
A88B1C1Z	378,1	0,705	1

Ejemplo 27



- 25 Etapa 1. Mesilación de 8-[(5-(hidroximetil)-2-metilfenil)amina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en soporte sólido

- 30 En el caso donde un grupo hidroximetilo se iba a convertir en un grupo aminometilo con una variedad de sustituyentes, se utilizó la cassette del sintetizador Argonaut Trident de 4 ml, que contenía 200 mg (0,11 mmoles) de la resina de la etapa 2 (aminación catalítica) anterior. A cada uno de los viales del reactor se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,085 ml, 1,1 mmoles, 10 equivalentes), y trietilamina (0,11 ml, 1,1 mmoles, 10 equivalentes) en diclorometano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en la estación del

5 sintetizador Argonaut Trident Automated Library (ALS). Después de la terminación del ciclo de la reacción, la resina se secó del cóctel de síntesis y se lavó con DMF (3 x 2 ml, 5 minutos), usando la estación de síntesis del Argonaut Trident EATU, con metanol (3 x 2 ml, 5 minutos), con DCM (3 x 2 ml, 5 minutos) y con THF (3 x 2 ml, 5 minutos).

5 Etapa 2. Desplazamiento nucleófilo de mesilatos de 8-[[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en soporte sólido

10 Se añadió a los compuestos de mesilato preparados anteriormente en la etapa 1, la amina apropiada (0,11 ml, 1,1 mmoles, 10 equivalentes) en 2 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a 60° C durante 5 horas en la estación del sintetizador Argonaut Trident Automated Library (ALS). Después de la terminación del ciclo de la reacción, la resina se secó del cóctel de síntesis y se lavó con DMF (3 x 2 ml, 5 minutos), usando la estación de síntesis del Argonaut Trident EATU con metanol (3 x 2 ml, 5 minutos), y con DCM (3 x 2 ml, 5 minutos).

15 Etapa 3. Escisión de los compuestos de 8-[[5-(aminometil)-2-metilfenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida sustituidos diferencialmente del soporte sólido

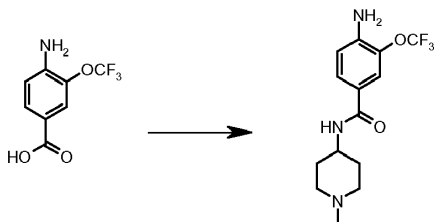
15 A cada vial del reactor Argonaut Trident, se añadieron 2 ml del cóctel siguiente de escisión de la resina: diclorometano (100 ml), ácido trifluoroacético (98 ml) y agua (2 ml). La resina, suspendida en el cóctel de escisión, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en la estación de síntesis Argonaut Trident EATU. La solución que contenía los productos brutos se recogió en viales separados. La resina se trató con un segundo ciclo del cóctel de escisión mencionado anteriormente y tres lavados adicionales de la resina con diclorometano (2 ml cada uno) se recogieron también en los mismos viales correspondientes. A continuación se exponen los datos analíticos de HPLC/Masa para algunos compuestos representativos:

20 Tabla XIX

Codificación	M+H	TR	MÉTODO
A91B1C1Z	447,5	3,26	2
A92B1C1Z	420,5	3,30	2

### Ejemplo 28

#### 4-Amino-N-(1-metil-piperidin-4-il)-3-trifluorometoxi-benzamida

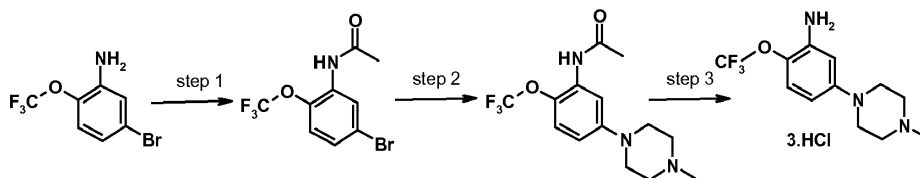


25 Se añadió a una suspensión del ácido 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoico (900 mg, 4 mmoles) en diclorometano (60 ml) TBTU (1,9 g, 6 mmoles) y DIPEA (1,04 ml, 6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió 1-metilpiperidin-4-amina (513 mg, 4,5 mmoles) y la reacción se agitó durante 3 horas más. La solución se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>anhidro. El producto bruto se purificó sobre cromatografía de flash (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> acuoso, 9:1:0,5), para dar el compuesto del título (900 mg, 71%), como un sólido naranja.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,55 (dq, J= 3,90 y 3,54 Hz, 2 H) 1,73 (d, J= 14,51 Hz, 2 H) 1,92 - 2,03 (m, 2 H) 2,19 (s ancho, 3 H) 2,79 (d, J= 10,73 Hz, 2 H) 3,69 (m, 1H) 5,89 (s ancho, 1 H) 6,78 (d, J= 8,54 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J= 1,95 Hz, 1 H) 7,64 (m, 1 H) 7,93 (d, J= 7,56 Hz, 1 H).

### Ejemplo 29

#### 35 Sal de triclorhidrato de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina



## Etapa 1. N-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-acetamida

5 Se añadió a una solución de 5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina (5,12 g, 20 mmoles) en EtOH (50 ml) a 0° C una solución de anhídrido acético (4,7 ml, 50 mmoles) en EtOH (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido se trituró con éter dietílico y se filtró para dar 5,64 g (95% de rendimiento) de N-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-acetamida.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,11 (s, 3 H) 7,39 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H).

Trabajando siguiendo el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

## N-(4-Bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-acetamida

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,09 (s, 3 H) 7,57 (dd, J= 8,8 y 2,2 Hz, 1 H) 7,63 (m, 1 H) 7,90 (d, J= 8,8 Hz, 1 H) 9,80 (s, 1 H);

## N-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-acetamida

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,07 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 7,07 (dd, J= 8,5 y 2,2 Hz, 1 H) 7,20 (d, J= 2,2 Hz, 1 H) 7,89 (d, J= 8,5 Hz, 1 H) 9,17 (s, 1 H);

## N-(2-Acetil-4-bromo-fenil)-acetamida

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,10 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 7,75 (dd, J= 8,9 y 2,4 Hz, 1 H) 8,04 (d, J= 2,4 Hz, 1 H) 8,11 (d, J= 8,9 Hz, 1 H) 10,94 (s, 1 H).

## Etapa 2. N-[2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida

20 Se cargaron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (155 mg, 0,17 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (133 mg, 0,34 mmoles), y N-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-acetamida (5,05 g, 17 mmoles) en una matraz de fondo redondo purgado con argón. El matraz se evacuó y se llenó con argón. Se añadieron solución de LiN(TMS)<sub>2</sub> (1 M en THF, 37,6 ml) y N-metilpiperazina (2,3 ml, 20,5 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó después enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El sólido bruto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) para dar 4,78 g (88 % de rendimiento) de la N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida.

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,06 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 3,11 (m, 4 H) 6,75 (dd, J= 9,15 y 3,05 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J= 9,15 y 1,46 Hz, 1 H) 7,41 (s ancho, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

Trabajando siguiendo el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

## N-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,01 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,54 (m, 4 H) 3,18 (m, 4 H) 6,85 (s ancho, 1 H) 6,93 (dd, J= 8,90 y 2,68 Hz, 1 H) 7,51 (d, J= 8,90 Hz, 1 H) 9,43 (s, 1 H);

## N-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,01 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 3,12 (m, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 6,42 (dd, J= 8,66 and 2,56 Hz, 1 H) 6,58 (d, J= 2,56 Hz, 1 H) 7,59 (d, J= 8,66, 1 H) 8,89 (s, 1 H).

## Etapa 3. Sal de triclorhidrato de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina

35 Se trató una solución de N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida (4,75 g, 15 mmoles) en EtOH (100 ml) con HCl al 37% (35 ml). Después de 1 hora a reflujo la mezcla se concentró y se trituró con hexano para dar con rendimiento cuantitativo, 5,74 g de la sal de triclorhidrato de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina.

40  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,82 (d, J= 4,76 Hz 3 H) 3,1 (m, 4 H) 3,48 (m, 4 H) 6,24 (dd, J= 8,90 y 2,93 Hz, 1 H) 6,40 (d, J= 2,93 Hz, 1 H) 6,98 (dd, J= 8,90 y 1,34 Hz, 1 H) 10,31 (s ancho, 1 H),

Trabajando siguiendo el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

## Sal de triclorhidrato de 4-((4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil)amina

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,83 (d, J= 4,02 Hz, 3 H) 3,01 (m, 4 H) 3,47 (m, 4 H) 6,90 (m, 2 H) 7,01 (m, 1 H) 10,44 (s ancho, 1 H);

45 Sal de diclorhidrato de 2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina

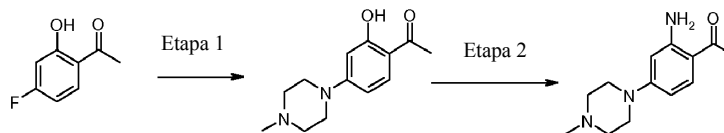
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,83 (s ancho, 3 H) 3,13 (m, 4 H) 3,47 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 6,62 (dd,  $J=8,78$  y 2,56 Hz, 1 H) 6,80 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 7,27 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 9,77 (s ancho, 3 H) 10,72 (s ancho, 1 H);

Sal de clorhidrato de 1-[2-Amino-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,53 (s, 3 H) 2,82 (s ancho, 3 H) 2,98 (m, 4 H) 3,61 (m, 4 H) 6,84 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,15 (dd,  $J=8,54$  y 2,56 Hz, 1 H) 7,27 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 10,40 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 30

1-[2-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona



Etapa 1. 1-[2-Hidroxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona

10 Se trató 1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona (4,5 g, 29,22 mmoles) con N-metilpiperazina (5 ml) a 130° C durante 3 horas para dar 1-[2-hidroxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona con rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,20 (s, 3 H) 2,39 (m, 4 H) 2,47 (s, 3 H) 3,35 (m, 4 H) 6,27 (d,  $J=2,6$  Hz, 1 H) 6,52 (dd,  $J=9,15$  y 2,6 Hz, 1 H) 7,66 (d,  $J=9,15$  Hz, 1 H) 12,73 (s, 1 H),

Trabajando según el mismo procedimiento se preparó el siguiente compuesto:

15 5-((4-Metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzonitrilo

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,23 (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 3,55 (m, 4 H) 7,28 (d,  $J=9,63$  y 2,93 Hz, 1 H) 7,56 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H) 8,18 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H),

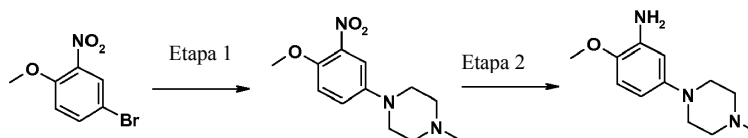
Etapa 2. 1-[2-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona

20 A una solución de 1-[2-hidroxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (5,22 g, 22,2 mmoles) en DMA (50 ml) se añadió NaOH (2,67 g, 66,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de dicho tiempo se añadieron 11,1 g (66,7 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 8,01 g (200 mmoles) de NaOH y la mezcla resultante se agitó a 100° C durante 2 horas, después se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se agitó a 100° C durante 1 hora. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y después se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido bruto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 95/5) para dar 1,51 g del compuesto del título (30% de rendimiento).

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,22 (s, 3 H) 2,37 (m, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 3,23 (m, 4 H) 6,09 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 6,23 (dd,  $J=9,15$  y 2,56 Hz, 1 H) 7,08 (s ancho, 2 H) 7,53 (d,  $J=9,15$  Hz, 1 H).

Ejemplo 31

30 2-Metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina



Etapa 1. 1-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-4-metil-piperazina

35 Se cargaron Pd(OAc) $_2$  (85 mg, 0,38 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (225 mg, 0,57 mmoles), K $_3$ PO $_4$  (2,26 g, 10,68 mmoles), y 4-bromo-1-metoxi-2-nitro-benceno (1,77 g, 7,63 mmoles) en THF (50 ml) en un matraz de fondo redondo purgado con argón. El matraz se evacuó y se llenó con argón. Se añadió N-metilpiperazina (1,01 ml, 9,15 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente y se concentró. El sólido bruto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) para dar 1,05 g (55% de rendimiento) del compuesto del título.

40  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,22 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 3,09 (m, 4 H) 3,83 (s, 3 H) 7,22 (d,  $J=9,27$  Hz, 1 H) 7,26 (dd,  $J=9,27$  y 2,93 Hz, 1 H) 7,35 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H).

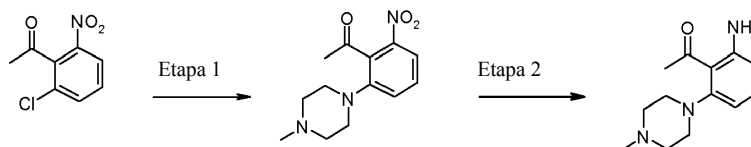
Etapa 2. 2-Metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina

Se hidrogenó una solución de 1-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (1,0 g, 4,0 mmoles) en MeOH (100 ml) en presencia de Pd/C 10% (150 mg) a 35 psi durante 2 horas. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celita y la solución se concentró para dar 0,8 g (90% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 2,94 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 6,09 (dd, J= 8,66 y 2,80 Hz, 1 H) 6,30 (d, J= 2,80 Hz, 1 H) 6,64 (d, J= 8,66 Hz, 1 H),

Ejemplo 32

1-[2-Amino-6-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona



10 Etapa 1. 1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-nitro-fenil]-etanona. Se pusieron en un tubo cilíndrico de cuarzo 1-(2-cloro-6-nitro-fenil)-etanona (300 mg, 1,5 mmoles) y N-metil-piperazina (12 ml, 180 mmoles). La reacción se calentó durante 40 horas a 120° C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó dos veces con agua y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía de flash (acetona/MeOH 75:25) dando el compuesto deseado (272 mg, 46% de rendimiento), como un sólido amarillo.

15 Etapa 2. 1-[2-Amino-6-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona. Se añadió a una solución de 1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-6-nitro-fenil]-etanona (270 mg, 1,02 mmoles) en una mezcla (1:1:1,5:2,5) de ciclohexeno:THF:H<sub>2</sub>O:EtOH (12 ml), Pd/C al 10% (328mg) y dos gotas de HCl al 37%. La mezcla se calentó durante 3 horas a 70° C. El Pd se filtró de la reacción y los disolventes se eliminaron del filtrado a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de flash (DCM/MeOH/7 N NH<sub>3</sub> en metanol 9:1:1), para dar el compuesto final (225 mg, 95% de rendimiento) como un aceite naranja. Este se trató con HCl en dioxano, a fin de obtener un sólido de manejo más sencillo.

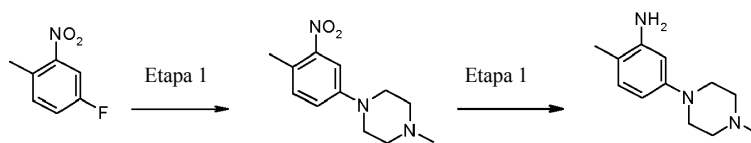
Trabajando según el mismo procedimiento se preparó el siguiente compuesto:

5-((4-Metil-piperazin-1-il)-2-amino-benzonitrilo

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,25 (s ancho, 3 H) 2,95 (s ancho, 4 H) 5,49 (s, 2 H) 6,74 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=2,80 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J=9,08 y 2,87 Hz, 1 H).

Ejemplo 33

Sal de clorhidrato de 2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina



Etapa 1. Metil-4-(4-metil-3-nitro-fenil)-piperazina.

30 Se colocaron en un tubo de cuarzo cilíndrico 4-fluoro-1-metil-2-nitro-benzeno (20,0 g, 129 mmoles) y N-metil-piperazina (26 g, 258 mmoles). La reacción se calentó durante 48 horas a 200° C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó dos veces con agua y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto final (14,65 g, rendimiento del 48%) se obtuvo como un aceite marrón.

35 Etapa 2. 2-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina. A una solución de 1-metil-4-(4-metil-3-nitro-fenil)-piperazina (9,0 g, 38,29 mmoles) en etanol (100 ml) y ciclohexano (7 ml), se añadió Pd/C al 10% (1,5 g). La mezcla se calentó a 80° C durante 6 horas. El Pd se filtró de la reacción y los disolventes se eliminaron del filtrado a presión reducida. El crudo se diluyó con DCM y se trató con HCl en dioxano; el precipitado se recogió y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto final como un sólido marrón en rendimiento cuantitativo.

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,06 - 3,21 (m, 2 H) 3,49 (d, J=14,02 Hz, 2 H) 3,66 (d, J=12,44 Hz, 2 H) 6,57 (s ancho, 1 H) 6,63 (s ancho, 1 H) 7,01 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 10,21 (s ancho, 1 H).

## Ejemplo 34

## N-[5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenil]-guanidina

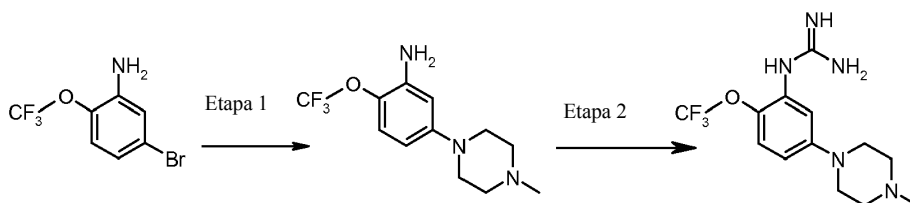


Se añadió a una suspensión de 5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina (5,0 g, 19,5 mmoles) en EtOH (15 ml), cianamida (1,64 g, 39 mmoles) disuelta en 5 ml de EtOH y 1 ml de H<sub>2</sub>O, y HCl al 37% (3,25 ml) diluido en 10 ml de EtOH gota a gota a la mezcla con agitación. La mezcla se reflujo durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y después se diluyó con agua; se añadió NaOH 1N hasta pH básico y se extrajo varias veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 5,2 g del compuesto del título (89% de rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5,40 (s, 4 H) 6,98 (dd, J=8,72 y 2,38 Hz, 1 H) 7,05 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,11 (m, 1 H).

## Ejemplo 35

## N-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-guanidina



## 15 Etapa 1. 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina

Tris(dibencilidenacetona)dipaladio, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,1 g, 1,2 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (0,94 g, 2,4 mmoles), y 5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina (30,7 g, 120 mmoles) en THF (50 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo purgado con argón. El matraz se evacuó y se llenó con argón. Se añadió solución de LiN(TMS)<sub>2</sub> (1 M en THF, 288 ml) y N-metilpiperazina (26,7 ml, 194 mmoles) y la reacción se reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar después hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita. La fase orgánica se concentró, el residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con agua (1 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó al vacío y el sólido crudo se purificó por cromatografía de flash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) para dar 21,1 g de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina (64% de rendimiento) como un polvo marrón claro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,42 - 2,47 (m, 4 H) 3,02 - 3,08 (m, 4 H) 5,10 (s, 2 H) 6,16 (dd, J=8,90 y 2,93 Hz, 1 H) 6,33 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 6,90 (dd, J=8,90 y 1,46 Hz, 1 H).

Trabajando según el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

## N-[2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,03 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,42 - 2,47 (m, 4 H) 3,02 - 3,08 (m, 4 H) 5,10 (s, 2 H) 6,70 (dd, J=8,72 y 2,74 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,80 Hz, 1 H);

## 5-(((S)-2-benciloximetil-4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,87 (s, 3 H) 4,46 - 4,50 (m, 1 H) 4,52 - 4,56 (m, 1 H) 6,21 (dd, J=9,02 y 2,93 Hz, 1 H) 6,37 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 6,93 - 6,97 (m, 1 H) 7,22 - 7,38 (m, 5 H) 10,19 (s ancho, 1 H);

## 5-(((R)-2-benciloximetil-4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina.

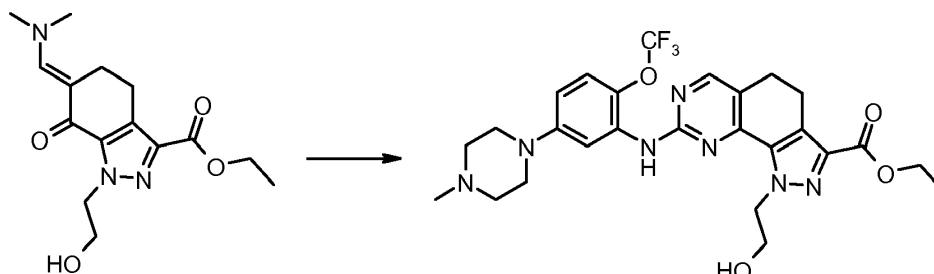
## 35 Etapa 2. N-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-guanidina

A una solución de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina (275 mg, 1 mmol) en HCl 6 N (1 ml), se añadió cianamida (336 mg, 8,0 mmoles) y la reacción se agitó a 60° C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (3 ml), y se extrajo con DCM (10 ml). Se añadió NaOH 2 N hasta pH>11. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se cristalizó de éter etílico para dar el compuesto del título (240 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,21 (s, 3 H) 2,39 - 2,45 (m, 4 H) 3,05 - 3,11 (m, 4 H) 6,40 (s ancho, 1 H) 6,45 (dd,  $J=8,90$  y  $3,05$  Hz, 1 H) 6,99 (dd,  $J=8,96$  y  $1,16$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 36

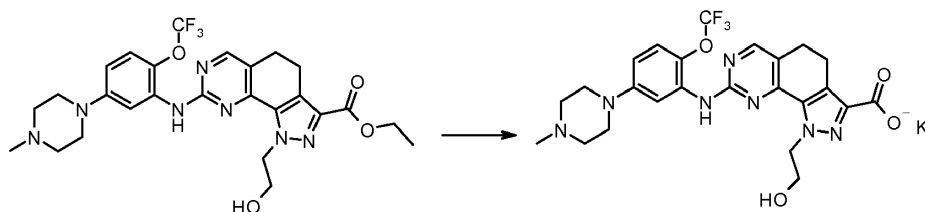
5 1-(2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A51B5C2Z)



A una solución de 2,66 g (8,34 mmoles) de 6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-(2-hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 15 ml de DMF, se añadió 2,64 g (8,34 mmoles) de N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-guanidina. La mezcla se agitó durante 4 horas a  $110^\circ\text{C}$ . Después del enfriamiento la mezcla se vertió en agua (100 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 2,86 g del compuesto del título (61%).  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,31 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 4 H) 2,83 (t,  $J=7,68$  Hz, 2 H) 2,94 - 3,00 (m, 2 H) 3,12 - 3,18 (m, 4 H) 3,55 - 3,64 (m, 2 H) 4,29 (q,  $J=7,15$  Hz, 2 H) 4,59 (t,  $J=5,67$  Hz, 1 H) 4,65 (t,  $J=5,37$  Hz, 2 H) 6,80 (dd,  $J=9,15$  y  $3,05$  Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,21 - 7,24 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H).

## 15 Ejemplo 37

1-(2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato potásico (A51B5C3Z)

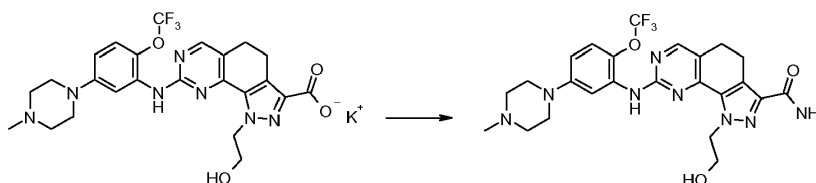


20 1-(2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (1,7 g, 3,03 mmoles) se suspendió en etanol del 96% (50 ml) y se trató con una solución 1,5 M de hidróxido potásico en etanol (8 ml, 12 mmoles) a temperatura ambiente, durante la noche. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,54 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco.

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42 - 2,48 (m, 4 H) 2,72 (t,  $J=7,74$  Hz, 2 H) 2,93 (t,  $J=7,62$  Hz, 2 H) 3,12 - 3,17 (m, 4 H) 3,57 - 3,63 (m, 2 H) 4,53 - 4,59 (m, 3 H) 6,76 (dd,  $J=9,15$  y  $3,05$  Hz, 1 H) 7,20 (dd,  $J=9,02$  y  $1,34$  Hz, 1 H) 7,32 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

## Ejemplo 38

1-(2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B5C1Z)



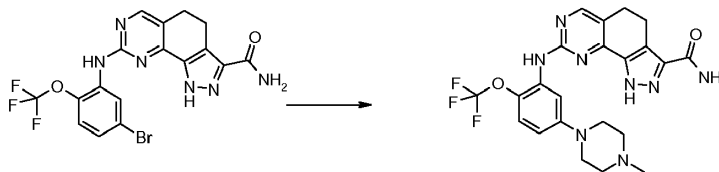
30 Una suspensión de 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio (1,54 g, 2,69 mmoles) en DMA anhidro (40 ml) se trató con clorhidrato de N-etil-N',N'-diisopropil carbodiimida (EDCI) (1,03 g, 5,38 mmoles) y con 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ato amónico (0,819 g, 5,38 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se

diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,32 g, 88% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,24 (s, 3 H) 2,46 (s ancho, 4 H) 2,80 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,15 (s ancho, 4 H) 3,64 (q, J=5,49 Hz, 2 H) 4,59 (t, J=5,79 Hz, 1 H) 4,63 (t, J=5,37 Hz, 2 H) 6,79 (dd, J=8,96 y 2,99 Hz, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,25 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H).

#### Ejemplo 39

8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B8C1Z)

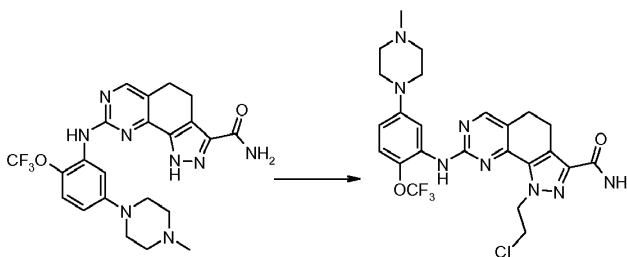


Tris(dibencilidena)paladio,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , (2,3 g, 2,5 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (950 mg, 2,4 mmoles), y 8-[5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (14,8 g, 31,54 mmoles) en THF (160 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo con corriente de argón. El matraz se evacuó y se llenó con argón. Solución de  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$  (1 M en THF, 630 ml) y N-metilpiperazina (69 ml, 50,64 mmoles) se añadieron y la mezcla de reacción se reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita. La fase orgánica se concentró. El sólido crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5) para dar 9,2 g (60% de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,22 (s, 3 H) 2,45 - 2,48 (m, 4 H) 2,84 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,16 - 3,20 (m, 4 H) 6,71 (s ancho, 1 H) 7,19 (dd, J=9,02 y 1,34 Hz, 1 H) 7,32 (s ancho, 1 H) 7,49 (s ancho, 1 H) 8,34 (s ancho, 1 H) 8,36 (s, 1 H).

#### Ejemplo 40

1-(2-Cloro-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B9C1Z)



Una suspensión de 8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (488 mg, 1,0 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (490 mg, 1,5 mmoles) se suspendió en DMF (1 ml) y se trató con 1-bromo-2-cloro-etano (0,1 ml, 1,2 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 2 horas la mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (529 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42 - 2,48 (m, 4 H) 2,81 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,12 - 3,18 (m, 4 H) 3,84 (t, J=5,91 Hz, 2 H) 4,87 (t, J=5,91 Hz, 2 H) 6,81 (dd, J=9,08 y 2,99 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H).

Trabajando según el mismo procedimiento se prepararon los compuestos siguientes:

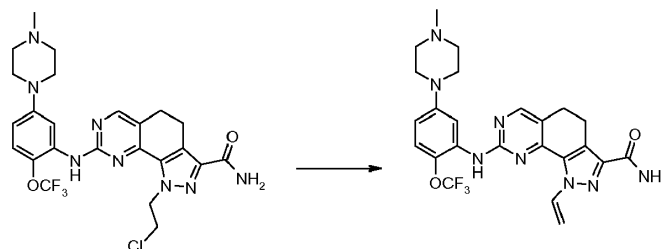


Tabla XX

Codificación	Datos de RMN
A51B14C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,65 - 1,74 (m, 2 H) 1,92 (t, J=6,95 Hz, 2 H) 1,99 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,42 - 2,46 (m, 4 H) 2,77 - 2,84 (m, 2 H) 2,94 - 3,01 (m, 2 H) 3,12 - 3,18 (m, 4 H) 4,54 (t, J=7,26 Hz, 2 H) 6,80 (dd, J=9,08 y 2,99 Hz, 1 H) 7,20 - 7,23 (m, 2 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H)
A51B15C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,43 - 2,47 (m, 4 H) 2,77 - 2,83 (m, 2 H) 2,95 - 3,01 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,13 - 3,17 (m, 4 H) 3,54 (t, J=5,43 Hz, 2 H) 4,72 (t, J=5,43 Hz, 2 H) 6,81 (dd, J=9,02 y 2,93 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=3,29 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H)
A49B11C1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,78 - 2,85 (m, 2 H) 2,96 - 3,03 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 5,80 (s, 2 H) 6,70 - 6,75 (m, 2 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,36 (s, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
A45BSC1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,64 (m, 1 H) 3,80 (m, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 4,90 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,39 (m, 2 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H)
AS1BSC1Z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,46 (s ancho, 4 H) 2,80 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,15 (s ancho, 4 H) 3,64 (q, J=5,49 Hz, 2 H) 4,59 (t, J=5,79 Hz, 1 H) 4,63 (t, J=5,37 Hz, 2 H) 6,79 (dd, J=8,96 y 2,99 Hz, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,25 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H)

## Ejemplo 41

- 5 8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-vinil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B10C1Z)

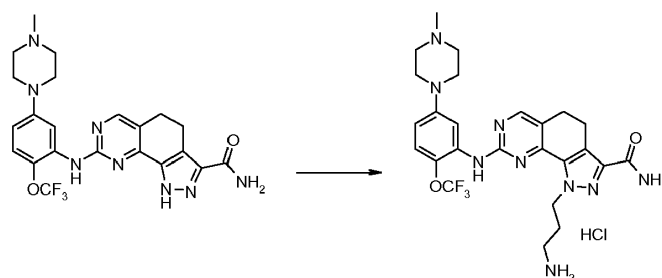


- 10 Una mezcla de 1-(2-cloro-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (350 mg, 0,63 mmoles) y DBU (3,5 ml) se calentó a 80° C durante 1 hora. Después de enfriamiento la mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El sólido bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5) para dar 234 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,39 - 2,47 (m, 4 H) 2,83 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,12 - 3,20 (m, 4 H) 4,90 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 5,89 (d, J=15,4 Hz, 1 H) 6,81 (dd, J=9,15 y 2,93 Hz, 1 H) 7,18 - 7,32 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,33 (dd, J=15,4 y 8,7 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H).

## Ejemplo 42

- 15 Sal clorhidrato de 1-(3-amino-propil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B13C1Z)



Una suspensión de 8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (100 mg, 0,2 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (97,5 mg, 0,3 mmoles) se suspendió en DMF (0,5 ml) y se trató con el éster terc-butílico del ácido (3 bromopropil)-carbámico (71 mg, 0,3 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 2 horas la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se suspendió en dioxano (1 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (0,1 ml) durante 1 hora. El precipitado se y sesecó para dar el compuesto del título (52 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,89 - 2,01 (m, 2 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 2,79 - 2,86 (m, 2 H) 2,84 (d,  $J=4,63$  Hz, 3 H) 2,96 - 3,04 (m, 2 H) 3,07 - 3,24 (m, 4 H) 3,38 - 3,42 (m, 2 H) 3,84 (d,  $J=11,83$  Hz, 2 H) 4,71 (t,  $J=6,46$  Hz, 2 H) 6,89 (dd,  $J=9,21$  y 2,99 Hz, 1 H) 7,30 (dd,  $J=8,96$  y 1,16 Hz, 1 H) 7,33 - 7,37 (m, 2 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 7,92 (s ancho, 3 H) 8,38 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H).

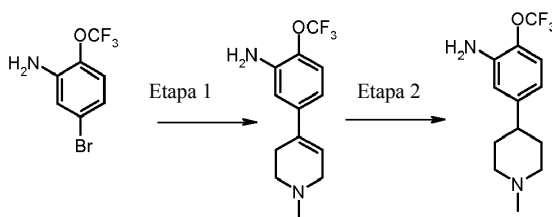
Trabajando según el mismo procedimiento se prepararon los compuestos siguientes:

sal de clorhidrato de 1-((3-amino-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B12C1Z)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,80 - 2,84 (m, 2 H) 2,86 (d,  $J=4,76$  Hz, 3 H) 2,97 - 3,03 (m, 2 H) 3,06 - 3,28 (m, 4 H) 3,81 (d,  $J=0,61$  Hz, 2 H) 4,90 - 4,96 (m, 2 H) 6,87 (dd,  $J=9,08$  y 2,99 Hz, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,38 (s ancho, 2 H) 7,41 (d,  $J=2,68$  Hz, 1 H) 7,75 (s ancho, 1 H) 8,19 (s ancho, 3 H) 8,38 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H).

#### Ejemplo 43

##### 5-(1-Metil-piperidin-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina



##### Etapa 1. 5-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina

5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina (0,43 g, 1,68 mmoles), carbonato de cesio (1,65 g, 5,06 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(ii) dicloruro, complejo con diclorometano (1:1) (0,08g, 0,1 mmol) en DMF seca (20 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo con corriente de argón. El matraz se evacuó y se llenó con argón. Una solución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,45 g, 2,01 mmoles) en DMFseca (10 ml) se añadió a la suspensión y la mezcla de reacción se calentó a 80° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se extrajeron con solución de HCl 1 N (50 ml). La capa acuosa se basificó por adición de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido bruto se purificó por cromatografía de flash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 90/10) para dar el intermedio como un sólido marrón claro (0,3 g, 65% de rendimiento)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,29 (s, 3 H) 2,38 - 2,44 (m, 2 H) 2,58 (t,  $J=5,55$  Hz, 2 H) 3,02 (d,  $J=2,32$  Hz, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,03 (t,  $J=3,48$  Hz, 1 H) 6,64 (dd,  $J=8,54$  y 2,19 Hz, 1 H) 6,86 (d,  $J=2,32$  Hz, 1 H) 7,03 (dd,  $J=8,54$  y 1,34 Hz, 1 H).

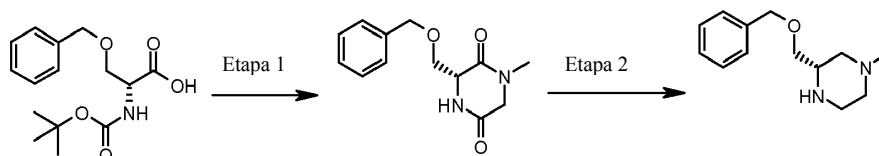
##### Etapa 2. 5-(1-Metil-piperidin-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina

Una suspensión de 5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina (0,3 g, 1,10 mmoles), y catalizador de Pd/C al 10% (100 mg) en EtOH (20 ml) fue hidrogenada a 40 psi durante 6 horas en un aparato de Parr. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celita, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía de flash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  95/05/005) para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (0,17 g, 56 % de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,56 (qd,  $J=12,32$  y 3,54 Hz, 2 H) 1,68 (d,  $J=11,80$  Hz, 2 H) 1,93 (t,  $J=11,20$  Hz, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,30 (tt,  $J=12,00$  y 3,66 Hz, H) 2,84 (d,  $J=11,34$  Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,43 (dd,  $J=8,41$  y 2,07 Hz, 1 H) 6,67 (d,  $J=2,19$  Hz, 1 H) 6,98 (dq,  $J=8,37$  y 1,50 Hz, 1 H).

## Ejemplo 44

5-((R)-2-Benciloximetil-4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina.



Etapa 1. (R)-3-Benciloximetil-1-metil-piperazina-2,5-diona

- 5 A una solución del clorhidrato del éster metílico de sarcosina (2,8 g, 18,6 mmoles) en DMF seca (43 ml), se añadió DIPEA (3 ml, 16,9 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añadieron THF (160 ml), clorhidrato de EDDQ (3,2 g, 16,9 mmoles) y BOC-D-Serina (5,0 g, 16,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt. La solución se lavó con agua, HCl 1 N y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La concentración de la solución dio 5 g (75% de rendimiento) de un aceite incoloro que se diluyó en DCM (325 ml). Se añadió TFA (325 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (400 ml). Se añadió TEA (21,5 ml, 149 mmoles) y la solución se reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó dos veces con agua y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el bruto se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se decantó para dar el compuesto final (1,93 g, 63% de rendimiento) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,83 (s, 3 H) 3,56 (dd, J=9,63 y 2,80 Hz, 1H) 3,77 - 3,83 (m, 2 H) 3,87 - 3,92 (m, 1H) 3,95 (q, J=2,68 Hz, 1H) 4,45 - 4,53 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 1 (m, 3 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 8,23 (s ancho, 1H).

Trabajando según el mismo procedimiento pero usando BOC-L-Serina se preparó el compuesto siguiente:

- 20 (S)-3-benciloximetil-1-metil-piperazina-2,5-diona.

Etapa 2. (S)-3-benciloximetil-1-metil-piperazina

- 25 A una solución de (R)-3-benciloximetil-1-metil-piperazina-2,5-diona (1,93 g, 7,78 mmoles) en THF (30 ml), se añadió LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (15 ml, 15,5 mmoles) gota a gota en 30 minutos y la solución se reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0° C y se diluyó con agua (100 ml). Después se añadieron 4 ml de una solución acuosa de NaOH al 15%. Después de 1 hora se añadieron 100 ml de agua y la reacción se agitó durante la noche. El precipitado blanco se separó por filtración y se lavó con DCM. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se decantó. El producto bruto se purificó por cromatografía de flash (DCM/MeOH/7N NH<sub>3</sub> en metanol, 90:9:1) para dar el compuesto deseado (1,43 g, 83,5% de rendimiento) como un aceite amarillo.

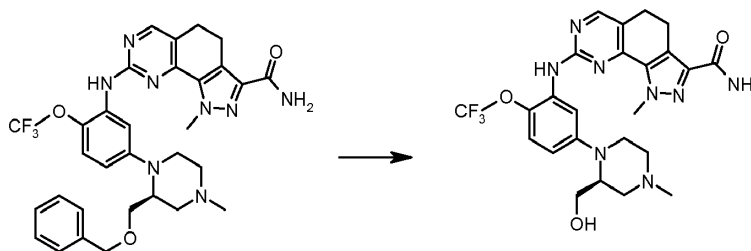
- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,61 (t, J=10,12 Hz, 1 H) 1,85 (td, J=10,82 y 3,23 Hz, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,57-2,67 (m, 4 H) 2,83 - 2,89 (m, 1 H) 3,29 - 3,34 (m, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 7,23 - 7,40 (m, 5 H).

Trabajando según el mismo procedimiento se preparó el compuesto siguiente.

(R)-3-benciloximetil-1-metil-piperazina.

## Ejemplo 45

- 35 8-[5-((S)-2-Hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A117B1C1Z)



- 40 A una solución de 8-[5-((S)-2-benciloximetil-4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (53 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,7 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota a -78° C 1 M BCl<sub>3</sub> en DCM (0,17 ml). Después de que la adición se completó la solución se agitó a 0° C durante 30 minutos a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadieron 2 ml de MeOH. El disolvente

se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se decantó para dar el compuesto deseado en rendimiento cuantitativo (46 mg) como un sólido marrón.

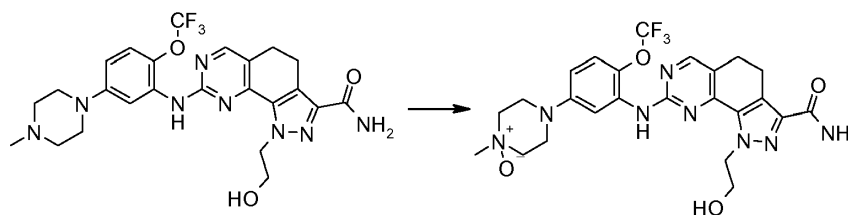
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,79 - 2,84 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 6,82 (dd, J=9,15 y 2,93 Hz, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H).

5 Trabajando según el mismo procedimiento se preparó el compuesto siguiente:

8-[5-((R)-2-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A115B1C1Z).

Ejemplo 46

10 1-(2-Hidroxi-etil)-8-[2-trifluorometoxi-5-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-il)-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A102B5C1Z)

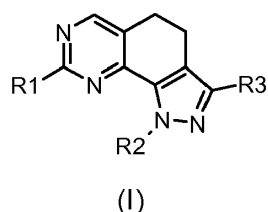


15 A una solución de 400 mg (0,751 mmoles) de 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida, se añadió 17,4 mg (1,1 mmoles) de ácido 3-clorobencenocarboxílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa y la fase orgánica se eliminó. La solución acuosa se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado, el sólido se lavó con agua (20 ml) y finalmente se purificó por cromatografía de flash (eluyente DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 80/20/02) para dar 170 mg (41% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,79 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,34 (t, J=11,50 Hz, 2 H) 3,50 (s, 3 H) 3,65 (t, J=5,42 Hz, 2 H) 3,69 (t, J=11,70 Hz, 2 H) 3,71 - 3,75 (m, 2 H) 3,77 (t, J=10,30 Hz, 2 H) 4,63 (t, J=5,42 Hz, 2 H) 6,88 (dd, J=9,08 y 2,99 Hz, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,28 (dq, J=9,02 y 1,10 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,39 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H).

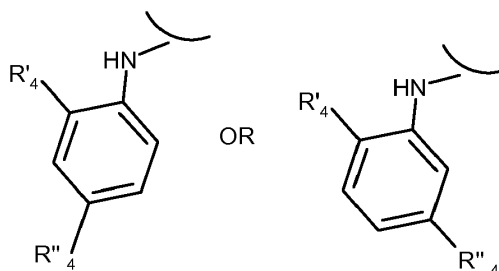
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde

5 R1 es un arilamino sustituido en orto de la fórmula:



en donde R'<sub>4</sub> y R''<sub>4</sub> son independientemente seleccionados de un grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterociclicarboniloxi, alquilidenoaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociclioxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximinio, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato;

R2 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo lineal o ramificado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo lineal o ramificado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo;

20 R3 es CO-OR' o CO-NR'R'', en donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y heterociclilo o R' y R'' tomados juntos con el átomo de hidrógeno al cual están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 2. Un compuesto de la fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 en donde:

R3 es CO-OH o CO-NR'R'', en donde R' y R'' son como se definió en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la fórmula (I) como se definió en las reivindicaciones 1 o 2 en donde:

R2 es un alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o alquenilo lineal o ramificado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

30 4. Un compuesto de la fórmula (I) como se definió en las reivindicaciones 1 a 3 en donde:

R3 es CO-NR'R'', en donde R' y R'' son como se definió en la reivindicación 1.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se selecciona del grupo que consiste en:

35 8-[2-Acetil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A39B1C1Z);

- 8-[2-Acetil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina]-1-(2-fluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A39B2C1Z);
- 1-Metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B1C1Z);
- 5 1-Metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A51B1C2Z);
- 1-Metil-8-[2-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A85B1C1Z);
- 10 8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-(2-fluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B2C1Z);
- 1-Metil-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A48B1C1Z);
- 1-Metil-8-(2-trifluorometoxi-5-piperazin-1-il-fenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A97B1C1Z);
- 15 1-Metil-8-[2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A98B1C1Z);
- 1-Metil-8-[5-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-trifluorometoxi fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A99B1C1Z);
- 20 Metilamida del ácido 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (A51B1C4Z);
- Metilamida del ácido 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (A85B1C4Z);
- 1-Metil-8-[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A87B1C1Z);
- 25 1-Metil-8-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A86B1C1Z);
- 1-Metil-8-{2-trifluorometoxi-5-[(1-metil-piperidina-4-carbonil)-amino]-fenilamina}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A82B1C1Z);
- 30 8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio (A51B1C3Z);
- 1-Etil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B7C1Z) ;
- (2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (A51B1C7Z);
- 35 1-((2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B5C1Z);
- 8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-1-vinil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B10C1Z);
- 40 1-((2-Cloro-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B9C1Z);
- 8-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B8C1Z) ;
- 1-(2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio (A51B5C3Z);
- 45 1-(2-Hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]- 4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (A51B5C2Z);

1-Metil-8-[5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A113B1C1Z);

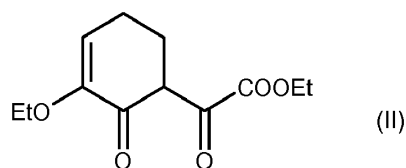
1-Metil-8-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A114B1C1Z);

5 8-((5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A49B1C1Z), y

8-((5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A49B8C1Z),

6. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

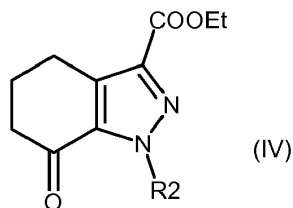
10 etapa 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II):



con un derivado de hidracina de fórmula (III):



15 en donde R2 es como se definió en la reivindicación 1, en la presencia de ácido acético para dar un compuesto de la fórmula (IV):



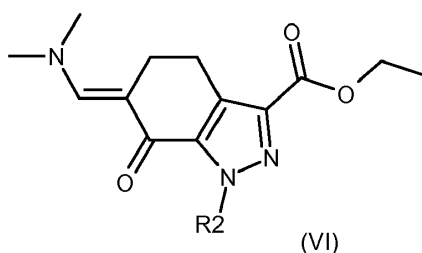
en donde R2 es como se definió anteriormente;

opcionalmente alquilando un compuesto de la fórmula (IV) en donde R2 es hidrógeno con los compuestos de la fórmula (V):

20 (V)  $R_2-Y$

en donde Y es un grupo saliente adecuado tal como un mesilo, tosilo y halógeno, y R2 es como se definió anteriormente pero no es hidrógeno, para dar un compuesto de la fórmula (IV) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no es hidrógeno;

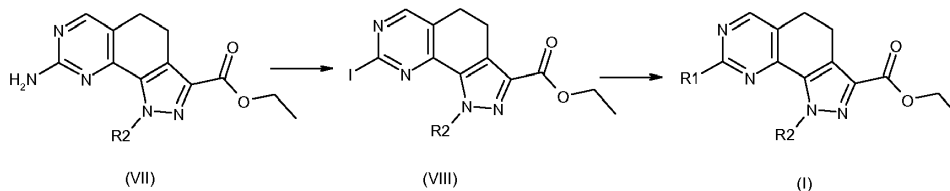
25 etapa 2) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con dimetilformamida-di-terc-butilacetato o dimetilformamida-diisopropilacetato para dar un compuesto de la fórmula (VI):



en donde R2 es como se definió anteriormente; y

etapa 3.) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) según una cualquiera de las etapas alternativas (etapa 3a) o (etapa 3b):

etapa 3a) con guanidina para dar un compuesto de la fórmula (VII), en donde R2 es como se definió anteriormente; convirtiendo el grupo amino del compuesto resultante de fórmula (VII) en yodo, y después haciendo reaccionar el derivado de yodo resultante de fórmula (VIII) con una arilamina sustituida en orto de fórmula R1-H (IX) en donde R1 es como se definió en la reivindicación 1, para dar un compuesto de la fórmula (I):



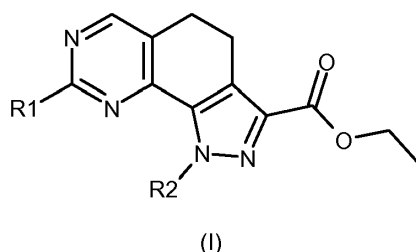
5

en donde R1 y R2 son como se definió anteriormente;

etapa 3b) con un derivado de guanidina de fórmula (X):



en donde R1 es como se definió anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (I):



10

en donde R1 y R2 son como se definió anteriormente, y

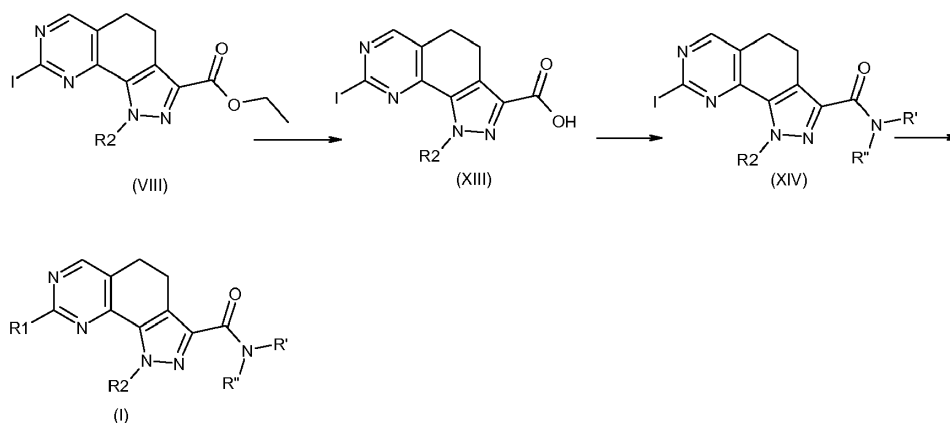
opcionalmente convirtiéndolo en otros derivados de fórmula (I) y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se prepara según un procedimiento que comprende:

15

etapa 4.) convertir el grupo etoxicarbonilo del compuesto de la fórmula (VIII) como se definió en la reivindicación 6, a un compuesto de fórmula (XIII) o la correspondiente sal a través de la hidrólisis ácida o básica; convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (XIII) o la sal correspondiente en el compuesto de fórmula (XIV) a través de reacción en condiciones básicas y en presencia de un agente de condensación adecuado, con una amina de la fórmula R'R''-NH (XI) en donde R' y R'' son como se definieron en la reivindicación 1; haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con una arilamina sustituida en orto de fórmula R1-H (IX) en donde R1 es como se definió en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (I):

20



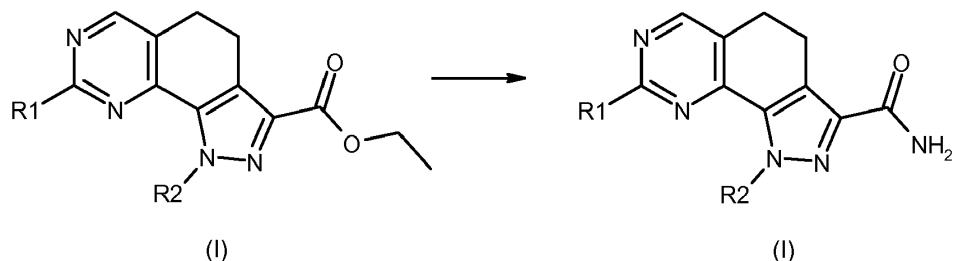
en donde R1, R2, R' y R'' son como se definieron anteriormente y

25 opcionalmente convirtiéndolo en otros derivados de fórmula (I) y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

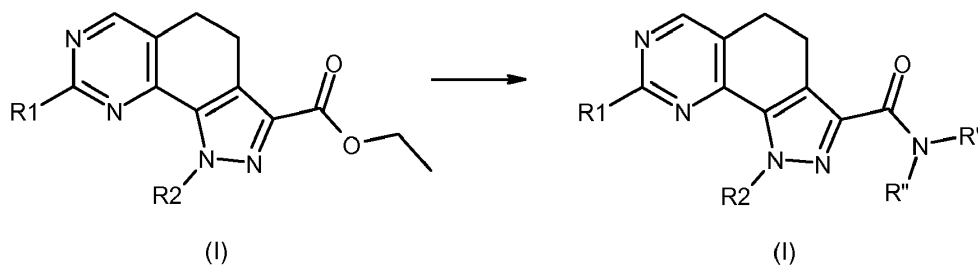


8. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 6 o 7, caracterizado porque la conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), se lleva a cabo por una o más de las siguientes reacciones:

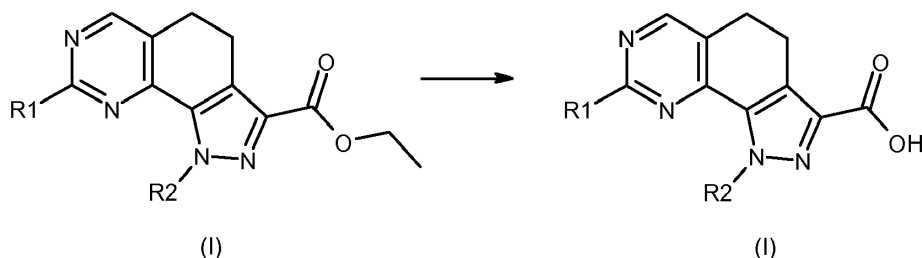
- 5 a) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es etoxicarbonilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es aminocarbonilo mediante tratamiento con hidróxido amónico:



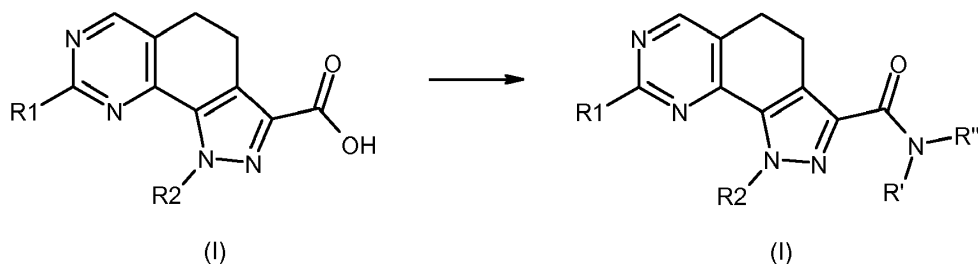
b) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es etoxicarbonilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es un grupo CO-NR'R'' por tratamiento con una amina de fórmula R'R''-NH (XI), en donde R' y R'' son como se definieron en la reivindicación 1:



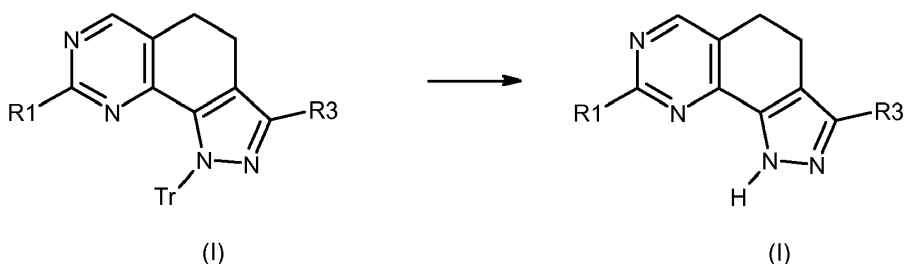
- 10 c) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es etoxicarbonilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es un grupo CO-OH o la sal correspondiente por medio de hidrólisis ácida o básica:



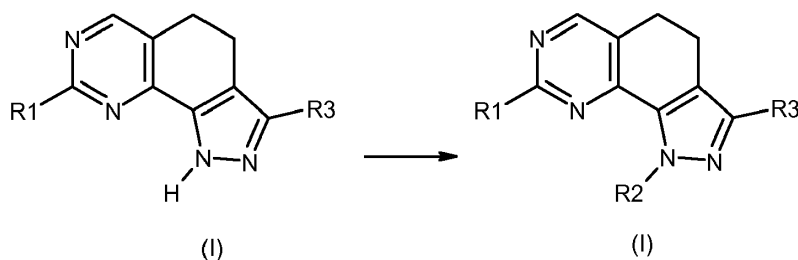
- 15 d) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es CO-OH o la sal correspondiente en un compuesto de fórmula (I) en donde R3 es un grupo CO-NR'R'', a través de la reacción con una amina de fórmula R'R''-NH (XI) en condiciones básicas y en la presencia de un agente de condensación adecuado, en donde R' y R'' son como se definieron anteriormente:



- 20 e) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es tritilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es hidrógeno, en condiciones ácidas:

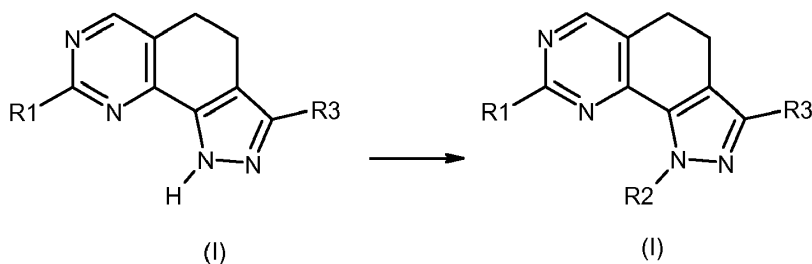


f) convertir un compuesto de la fórmula (I) en donde R2 es hidrógeno en un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es como se definió en la reivindicación 1 pero no hidrógeno, a través de la reacción con un alcohol de fórmula R2-OH (XII) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no hidrógeno:

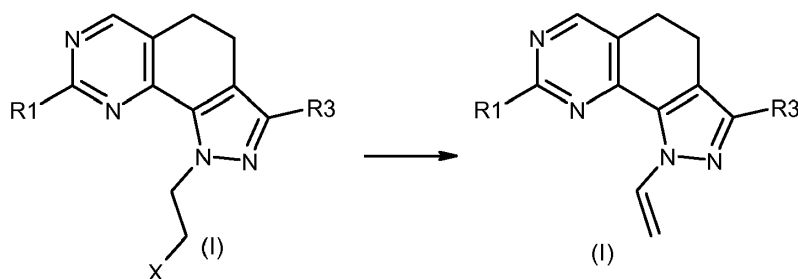


5

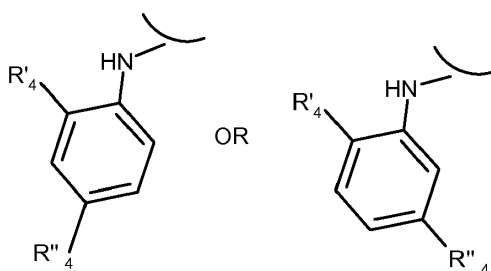
g) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es hidrógeno en un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es como se definió en la reivindicación 1 pero no hidrógeno, a través de la reacción con un compuesto de fórmula R2-X (XV) en donde R2 es como se definió anteriormente pero no hidrógeno y X es halógeno:



10 h) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es un haloetilo en un compuesto de fórmula (I) en donde R2 es vinilo:

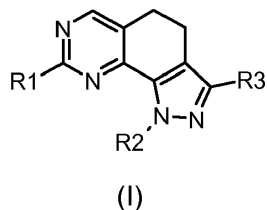


i) convertir un compuesto de fórmula (I) en donde R1 es una arilamina sustituida en orto de la fórmula:



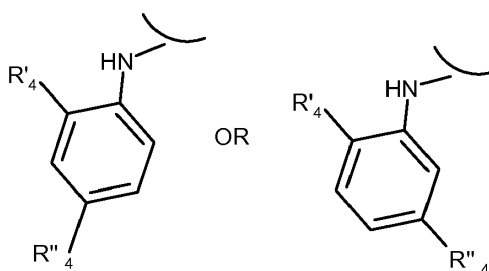
en donde R'<sub>4</sub> o R''<sub>4</sub> es bromo, en un compuesto de fórmula (I) en donde R'<sub>4</sub> o R''<sub>4</sub> es un grupo-NR'R'' por tratamiento con una amina de fórmula R'R''-NH (XI), en donde R' y R'' son como se definieron en la reivindicación 1.

9. Una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (I):



5 en donde

R1 es una arilamina sustituido en orto de la fórmula:



10 en donde R'<sub>4</sub> y R''<sub>4</sub> son independientemente seleccionados de un grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicililcarboniloxi, alquilidenoaminoxi, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicililoxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicililamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, alcocarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilil sulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicililaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquilsulfonato;

20 R2 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo lineal o ramificado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo lineal o ramificado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo;

R3 es CO-OR' o CO-NR'R'', en donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo, o R' y R'' tomados juntos con el átomo de hidrógeno al cual están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

25 e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

30 11. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas del mismo como se definió en la reivindicación 10 y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticancerosa.

12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en la reivindicación 1, para uso como un medicamento.

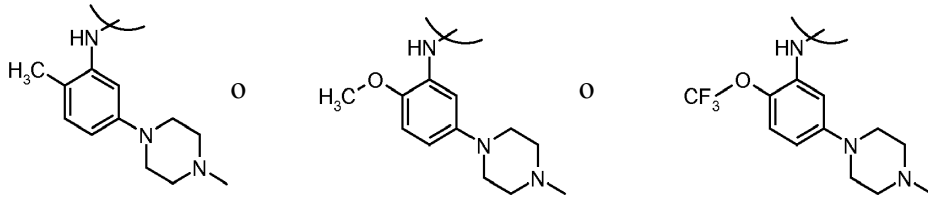
35 13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en la reivindicación 1, para uso en un método para tratar el cáncer.

14. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento con actividad anticancerosa.

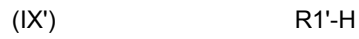
15. Un intermedio de fórmula (X'):



en donde R1' es



5 o de fórmula (IX'):



donde R1' es

