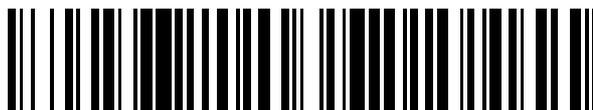


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 679**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2007** **E 07784490 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015** **EP 2069351**

54 Título: **Pirazoloquinazolinonas como inhibidores de PARP**

30 Prioridad:

20.06.2006 US 805235 P

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

15.02.2016

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**PENNING, THOMAS D.;
THOMAS, SHEELA A.;
HAJDUK, PHILIP J.;
SAUER, DARYL R.;
SARRIS, KATHY y
GIRANDA, VINCENT L.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 559 679 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

Pirazoloquinazolinonas como inhibidores de PARP

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a 1H-benzimidazol-4-carboxamidas, a su preparación, y su uso como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa para la preparación de fármacos.

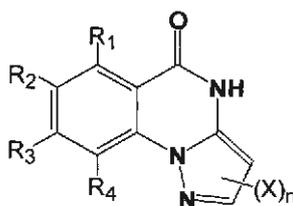
10 **Antecedentes**

La Poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) o poli(ADP-ribosa)sintasa (PARS) desempeña un papel esencial en facilitar la reparación del ADN, controlar la transcripción del ARN, mediar en la muerte celular, y regular la respuesta inmunitaria. Estas acciones hacen a los inhibidores de PARP dianas para un amplio espectro de trastornos. Los inhibidores de PARP han demostrado eficacia en numerosos modelos de enfermedad, en particular en modelos de lesión por reperfusión de isquemia, enfermedad inflamatoria, enfermedades degenerativas, protección frente a efectos adversos de compuestos citotóxicos, y la potenciación de la terapia contra el cáncer citotóxico. PARP también se ha indicado en infección retroviral y por tanto puede tener uso en terapia antiretroviral. Los inhibidores de PARP han sido eficaces en la prevención de lesión por reperfusión de isquemia en modelos de infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales, trasplante de órganos, así como reperfusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético. Los inhibidores han sido eficaces en enfermedades inflamatorias, tales como artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación del SNC, tal como EM y encefalitis alérgica, septicemia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis. Los inhibidores de PARP también han mostrado beneficio en varios modelos de enfermedad degenerativa, incluyendo diabetes (así como sus complicaciones) y enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de PARP pueden mejorar la toxicidad hepática tras sobredosis de acetaminofeno, toxicidades cardíacas y renales de agentes antineoplásicos basados en doxorubicina y platino, así como daño en la piel secundario a mostazas de azufre. En diversos modelos de cáncer, se ha demostrado que los inhibidores de PARP potencian la radiación y quimioterapia mediante aumentando la muerte celular de células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis, y prolongando la supervivencia de animales portadores de tumor.

El documento WO0206284 describe indoloquinazolinonas para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con altos niveles de PARP.

35 **Sumario de la invención**

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

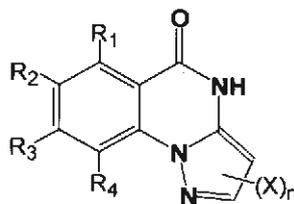
40 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquinoilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $NR_A R_B$, y $(NR_A R_B)$ carbonilo;

45 X es heterocicloalquilo, en el que X está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcóxialquilo, alcocarbonilo, alcocarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, $NR_C R_D$, $(NR_C R_D)$ alquilo, $(NR_C R_D)$ carbonilo, $(NR_C R_D)$ carbonilalquilo, y oxo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo;

55 R_C y R_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo,

alquilcarboniloxialquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, carboxilo, carboxialquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, (NR_AR_B)alquilo, y (NR_AR_B)alquilcarbonilo; en el que R_C o R_D son arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, o heterocicloalquilcarbonilo, entonces R_C o R_D pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, oxo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalquilcarbonilo, y arilalcoxycarbonilo; en el que R_A y R_B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, y alquilcarbonilo; y n es 1.

La presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquino, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR_AR_B, y (NR_AR_B)carbonilo;

X es arilo, arilalquilo, alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, NR_CR_D, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilalquilo, o -alquil-CO₂G₁; en la que si X es arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo después X puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilo, arilalquilcarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, NR_CR_D, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)carbonilalquilo, y oxo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo;

G₁ es hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo; en el que el arilo, el resto arilo de arilalquilo, el heteroarilo, el resto heteroarilo de heteroarilalquilo, el cicloalquilo, el resto cicloalquilo de cicloalquilalquilo, el heterociclo, y el resto heterociclo de heterocicloalquilo están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxilo, carboxialquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, NR_AR_B, (NR_AR_B)alquilo, (NR_AR_B)carbonilo, (NR_AR_B)carbonilalquilo, y oxo;

R_C y R_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxialquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, carboxialquilo, carboxialquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, (NR_AR_B)alquilo, y (NR_AR_B)alquilcarbonilo; en el que si R_C o

R_D son arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, o heterocicloalquilcarbonilo, entonces R_C o R_D pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente

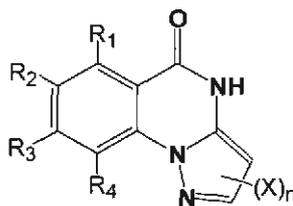
entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquiniilo, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, oxo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalquilcarbonilo, y arilalcoxicarbonilo;

5 en el que R_A y R_B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, y alquilcarbonilo; y

n es 1.

10 **Descripción detallada de la invención**

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)

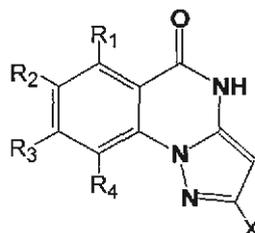


Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

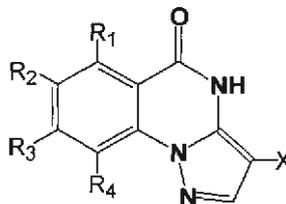
15 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno;
 X es heterocicloalquilo, en la que si X está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, Z, seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, nitro, -CN, halógeno, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo,
 20 arilalquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo,
 heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, $NR_C R_D$, $(NR_C R_D)$ alquilo, $(NR_C R_D)$ carbonilo, y oxo; en el que los restos
 arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1,2, 3, 4, o 5 sustituyentes
 seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y
 25 cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados
 entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo; R_C y R_D se seleccionan
 independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilcarbonilo,
 arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, carboxialquilo, carboxialquilcarbonilo, cicloalquilo, haloalquilo,
 haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo,
 heterocicloalquilcarbonilo, $(NR_A R_B)$ alquilo, y $(NR_A R_B)$ alquilcarbonilo; en el que si R_C o R_D son arilalquilcarbonilo,
 30 arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, o heterocicloalquilcarbonilo, entonces R_C
 o R_D puede estar sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado ente el grupo que consiste en alcoxi,
 alquilcarbonilo y arilalcoxicarbonilo; y
 en el que R_A y R_B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y
 alquilcarbonilo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II)



Fórmula (II)

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III)



Fórmula (III)

5 R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

10 X puede ser heterocicloalquilo, en la que X es heterocicloalquilo, sin sustituir o sustituido con 1, o 2 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, nitro, -CN, halógeno, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilo, carboxi, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, NR_CR_D, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, y oxo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo;

15 R_C y R_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxialquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, carboxialquilo, carboxialquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, (NR_AR_B)alquilo, y (NR_AR_B)alquilcarbonilo; en el que si R_C o R_D son arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, o heterocicloalquilcarbonilo, entonces R_C o R_D puede estar sin sustituir o sustituido con 1, sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilcarbonilo, y arilalcoxycarbonilo; y

25 en el que R_A y R_B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, y alquilcarbonilo.

30 En otra realización, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (II) en la que X es arilo o arilalquilo, en el que el arilo o arilalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilo, arilalquilcarbonilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, NR_CR_D, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, y (NR_CR_D)carbonilalquilo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo.

40 En otra realización, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (II) en la que X es heteroarilo que puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilo, arilalquilcarbonilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, NR_CR_D, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, y (NR_CR_D)carbonilalquilo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (II), en la que X es heterociclo o heterocicloalquilo, en los que el heterociclo o heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilalcoxi, heterocicloalquilalcoxicarbonilo, heterocicloalquilalcoxicarbonilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, NR_CR_D, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)carbonilalquilo, y oxo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (III), en la que X es heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, hidroxialquilo, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)alquilo, o arilo, en la que si X es heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, o arilo, entonces X puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilalcoxi, heterocicloalquilalcoxicarbonilo, heterocicloalquilalcoxicarbonilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, NR_CR_D, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)carbonilalquilo, y oxo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en

- 2-piperidin-3-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-metilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-etilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-isobutilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-ciclopropilmetilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-[1-(3-piperidin-1-ilpropionil)piperidin-3-il]-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-propilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-ciclopentilmetilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-piridin-4-ilmetilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-piperidin-4-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-isobutilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-pirrolidin-3-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo;
- 2-(1-metilpirrolidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-etilpirrolidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-piperidin-2-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-(1-metilpiperidin-2-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo terapéuticamente aceptable.

5 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de inhibición de PARP en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento del cáncer en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para disminuir el volumen tumoral en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, carcinomas de cuello de útero en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de potenciación de la terapia contra cáncer citotóxico en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de potenciación de la terapia por radiación en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de lesión por reperfusión de isquemia asociada con, pero sin limitación, infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales, y trasplante de órganos, en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de reperfusión que incluye, pero sin limitación, reperfusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético, en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen, pero sin limitación, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, septicemia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento enfermedades o trastornos inmunológicos, tales como artritis reumatoide y choque séptico un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento una enfermedad neurodegenerativa que incluye, pero sin limitación, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de hipoglucemia en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de infección retroviral en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de toxicidad hepática tras sobredosis de paracetamol en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende

administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de toxicidades cardiaca y renal de dorrubicina y platino basado en agentes antineoplásicos en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de daño en la piel secundario a mostazas de azufre en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para inhibir la enzima PARP en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento.

20 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para inhibir el crecimiento tumoral en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento.

25 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento.

30 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, o carcinomas de cuello uterino en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento.

35 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para la potenciación de la terapia del cáncer citotóxico en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para la potenciación de la radiación en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de lesión por reperfusión de isquemia asociada con, pero sin limitación, infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales, y trasplante de órganos, en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de reperfusión incluyendo, pero sin limitación, reperfusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético, en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedad inflamatoria incluyendo, pero sin limitación, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, septicemia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveitis en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos inmunológicos, tales como artritis reumatoide y choque séptico en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedad degenerativa incluyendo, pero sin limitación, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de hipoglucemia en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de infección retroviral en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de toxicidad hepática tras sobredosis de acetaminofeno en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de toxicidades cardíaca y renal de doxorubicina y platino basado en agentes antineoplásicos en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de daño en la piel secundario a mostazas de azufre en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo terapéuticamente aceptable.

40 Definiciones

Como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

45 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

50 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

55 El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

60 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

65 El término "alcoxicarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxicarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

- 5 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.
- 10 El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.
- 15 El término "alquilcarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.
- 20 El término "alquilcarboniloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, etilcarboniloxi y *terc*-butilcarboniloxi.
- 25 El término "alquilcarboniloxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarboniloxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.
- 30 El término "alquilcarboniloxialquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarboniloxialquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- 35 El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.
- 40 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.
- 45 El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo.
- 50 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.
- 55 El término "arilalcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento.
- 60 El término "arilalcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilalcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.
- 65 El término "arilalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los grupos alquilo o arilalquilcarbonilo de la presente invención pueden estar sustituidos con un sustituyente alcoxi.
- El término "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.
- El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(O)-$.
- El término "carboxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CO_2H$.
- El término "ciano", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CN$.
- El término "carboxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo carboxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente

documento.

El término "carboxialquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo carboxialquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos, los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "cicloalquilalcoxi" como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento.

El término "cicloalquilalquilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

El término "cicloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.

El término "formilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo -C(O)H.

El término "halo" o "halógeno" como se usa en el presente documento, significa -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, 3-cloropropilo, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo haloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa un anillo heteroarilo monocíclico o un anillo heteroarilo bicíclico. El anillo heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros tiene dos dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. El anillo de 6 miembros tiene tres dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. El anillo heteroarilo bicíclico consiste en el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado con un grupo fenilo o el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros está condensado con otro anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno contenidos dentro del heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados en el N-óxido. El heteroarilo está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del heteroarilo mientras se mantenga la valencia adecuada. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, N-óxido de piridinio, quinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo.

El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, piridinimetilo.

El término "heteroarilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.

El término "heterocarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilcarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

presente documento.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa un anillo monocíclico o heterocíclico bicíclico. El anillo heterocíclico monocíclico consiste en un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, N, y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo heterocíclico bicíclico consiste en un anillo heterocíclico monocíclico condensado con un grupo cicloalquilo o el anillo heterocíclico monocíclico condensado con un grupo fenilo o el anillo heterocíclico monocíclico condensado con otro anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno contenido dentro del heteroarilo mientras se mantenga la valencia adecuada. Los ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolidino, imidazolidino, isotiazolidino, isotiazolidino, isoxazolidino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolidino, oxadiazolidino, oxazolidino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirazolidino, pirazolidino, pirrolidino, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tetrahydrotieno, tiadiazolidino, tiadiazolidino, tiazolidino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolino sulfona), tiopirano, y tritiano.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "heterocicloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un heterocicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.

El término "heterociclocarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.

El término "heterociclocarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un heterociclocarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo hidroxilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxihexilo.

El término "nitro", como se usa en el presente documento, significa un grupo -NO₂.

El término "NR_AR_B", como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_A y R_B, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno.

El término "(NR_AR_B)alquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_AR_B, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo,

El término "(NR_AR_B)carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_AR_B, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_AR_B)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "(NR_AR_B)carbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo (NR_AR_B)carbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "(NR_AR_B)alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo (NR_AR_B)alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.

El término "NR_CR_D", como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_C y R_D, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno.

El término "(NR_CR_D)alquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_CR_D, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo,

5 El término "(NR_CR_D)carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_CR_D, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_AR_B)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonil.

10 El término "(NR_CR_D)alquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo (NR_CR_D) carbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, significa un resto =O.

15 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de estereoisómeros, donde los centros asimétricos o quirales se presentan. Los estereoisómeros se designan (R) o (S) dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) usados en el presente documento son configuraciones como se definen en las Recomendaciones de la IUPAC de 1974 en la Sección E, Estereoquímica fundamental, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30, incorporado en el presente documento por referencia. La presente invención
20 contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y se incluyen específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de compuestos de la presente invención sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o mediante preparación de mezclas racémicas, seguido de resolución bien conocida para aquellos con una habilidad
25 habitual en la técnica. Estos métodos de resolución se ilustran mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereoisómeros resultante por rescristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro desde el auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

30 Los compuestos de la presente invención se nombraron mediante ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se dieron nombre que parecieron ser coherentes con la nomenclatura ACD.

Determinación de la Inhibición de la Actividad Biológica de PARP

35 Se adquirieron dinucleótido de nicotinamida[2,5',8-3H]adenina y perlas de estreptavidina SPA en Amersham Biosciences (RU) y se adquirieron Poli(ADP-Ribosa) Polimerasa Recombinante Humana (PARP) purificada de E. coli y 6-Biotina-17-NAD⁺ en Trevigen, Gaithersburg, MD. Se adquirieron NAD⁺, histona, aminobenzamida, 3-amino benzamida y ADN de timo de ternero (ADNdc) en Sigma, San Luis, MO. Se obtuvo oligonucleótido de tallo-bucle que contenía la secuencia MCAT en Qiagen. Los oligonucleótidos se disolvieron a 1 mM en tampón de hibridación que
40 contenía Tris HCl 10 mM pH 7,5, EDTA 1 mM y NaCl 50 mM, se incubaron durante 5 min a 95 °C, y seguido por hibridación a 45 °C durante 45 minutos. La histona H1 (al 95 % electroforéticamente pura) se adquirió en Roche, Indianápolis, IN. Se preparó histona H1 biotilada tratando la proteína con sulfo-NHS-LC-Biotina de Pierce Rockford, IL. La reacción de biotilación se realizó añadiendo, lenta e intermitentemente, 3 equivalentes de sulfo-NHS-LC-Biotina 10 mM a histona H1 100 μM en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,5, a 4 °C con
45 cuidadosa agitación vorticial a lo largo de 1 min seguido de posterior incubación a 4 °C durante 1 h. Se adquirieron microplacas recubiertas con estreptavidina (FlashPlate Plus) en Perkin Elmer, Boston, MA.

50 Se realizó el ensayo de PARP1 en tampón de ensayo de PARP que contenía Tris 50 mM pH 8.0, DTT 1 mM, MgCl₂ 4 mM. Las reacciones de PARP contenían [³H]-NAD⁺ 1,5 μM (1,6 uCi/mmol), histona H1 biotilada 200 nM, ADNtb 200 nM y enzima PARP 1 nM. Se llevaron a cabo autorreacciones utilizando detección basada en perlas SPA en volúmenes de 100 μl en placas de 96 pocillos blancas. Las reacciones se iniciaron añadiendo 50 μl de mezcla de sustrato 2X NAD⁺ a 50 μl de mezcla de enzimas 2X que contenía PARP y ADN. Estas reacciones se terminaron mediante la adición de 150 μl de benzamida 1,5 mM (~1000 veces por encima de su IC₅₀). 170 μl de las mezclas de
55 reacción detenidas se transfirieron a placas Flash de estreptavidina, se incubaron durante 1 h y se recontaron usando un contador de centelleo de microplaca TopCount. Los datos de K_i se determinaron a partir de las curvas de inhibición a diversas concentraciones de sustrato y se muestran en la Tabla 1 para compuestos de la presente invención

Tabla 1
Inhibición de PARP (nM)

44	69	846	364	520	>9500	266	178
40	142	299	390	920	550	350	774
277	46	1700	256	831	211	>9500	35
6400	419	327	1000	214	1337	413	271

Inhibición de PARP (nM)							
53	668	621	920	321	775	>9500	>9500
>9500	>9500	>9500	>9500	>9500	9390	>9500	>9500
>9500	>9500	7960	>9500	>9500	>9500	>9500	>9500
>9500	55	146	255	213	114	1230	92
86	1880	31	164				

Ensayo de PARP celular:

Se trataron células C41 con un compuesto de la presente invención durante 30 minutos en placas de 96 pocillos. Después se activó PARP dañando ADN con H₂O₂ 1 mM durante 10 minutos. Después, las células se lavaron con PBS enfriado con hielo una vez y se fijaron con metanol:acetona preenfriado (7:3) a -20 °C durante 10 minutos. Después de secado al aire, las placas se rehidrataron con PBS y se bloquearon con leche en polvo desnatada al 5 % en PBS-tween (0,05 %) (solución de bloqueo) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células se incubaron con anticuerpo anti-PAR 10H (1:50) en solución de bloqueo a 37 °C durante 60 minutos, seguido de lavado con PBS-Tween20 5 veces e incubación con anticuerpo de cabra anti-ratón acoplado a fluoresceína 5(6)-isotiocianato (1:50) y 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) 1 µg/ml en solución de bloqueo a 37 °C durante 60 minutos. Después de lavar con PBS-Tween20 5 veces, el análisis se realizó usando un Lector de Microplacas de Fluorescencia fmáx (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), ajustado a la longitud de onda de excitación de 490 nm y la longitud de onda de emisión de 528 nm de fluoresceína 5(6)-isotiocianato (FITC) o la longitud de onda de excitación de 355 nm y la longitud de onda de emisión de 460 nm (DAPI). La actividad de PARP (señal de FITC) se normalizó con los números de células (DAPI).

El ensayo celular mide la formación de poli ADP-ribosa por PARP en el interior de las células y demuestra que los compuestos de la presente invención penetran en membranas celulares e inhiben PARP en células intactas. Las CE₅₀ para compuestos representativos de la presente invención se proporcionan en la Tabla 2.

20

	CE ₅₀ [nM]		
16	9,6	1,1	>1000
24	>1000	106	

Como inhibidores de PARP, los compuestos de la presente invención tienen numerosas aplicaciones terapéuticas relacionadas con lesión isquémica por reperfusión, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas, protección frente a efectos adversos de compuestos citotóxicos, y potenciación de la terapia contra el cáncer citotóxico. En particular, los compuestos de la presente invención potencian la radiación y la quimioterapia aumentando la muerte celular de células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis, y prolongando la supervivencia de mamíferos portadores de tumor. Los compuestos de Fórmula (I) pueden tratar la leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama y carcinomas de cuello de útero.

Otras aplicaciones terapéuticas incluyen, pero sin limitación, infección retroviral, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, septicemia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, uveítis, diabetes, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales, trasplante de órganos, reperfusión del ojo, reperfusión del riñón, reperfusión del intestino, reperfusión del músculo esquelético, toxicidad hepática tras sobredosis de paracetamol, toxicidades cardíacas y renales de doxorubicina y agentes antineoplásicos basados en platino, y lesión en la piel secundaria a mostazas de azufre. (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 22 (1988), 303; C. Thiernemann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 679-683 D. Weltin et al. Int. J. Immunopharmacol. 17 (1995), 265- 271; H. Kroger et al. Inflammation 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich et al. Rheumatol. Int. 15 (1995), 171-172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. Eur. J. Pharmacol. 342 (1998), 67-76; V. Burkhart et al., Nature Medicine 1999: 5314-19).

Cuando se utilizan en el anterior o en otros tratamientos, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención puede emplearse como zwitterión o como una sal farmacéuticamente aceptable. Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención se pretende una cantidad suficiente del compuesto para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que se mejora mediante un inhibidor de PARP a una relación beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel específico de dosificación terapéuticamente eficaz para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno, actividad del compuesto específico empleado; de la composición específica empleada, de la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y alimentación del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y de la tasa de

excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o a la vez con el compuesto específico usado; y factores similares bien conocidos en la práctica médica. Por ejemplo, es bien sabido en el estado de la técnica cómo comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

Por "sal farmacéuticamente aceptable" se pretenden aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la presente invención o por separado haciendo reaccionar la base libre de un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado. Los ácidos representativos incluyen, pero sin limitación, acético, cítrico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, butírico, fumárico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, láctico, maleico, metanosulfónico, pamoico, pectínico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, fosfórico, glutámico, y p-toluenosulfónico. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a un sólido, semisólido o carga líquida, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo no tóxico. Las composiciones pueden administrarse por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas, gotas o parches transdérmicos), rectal, o bucal. El término "parenteral" como se usa en el presente documento se refiere a modos de administración que incluyen intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutáneo e inyección e infusión intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parental comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como a polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de transportadores acuosos y no acuosos adecuados, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula adecuada en el caso de las dispersiones, y usando tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. Puede lograrse la absorción prolongada de una forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción, tales como monoestereato de aluminio y gelatina.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Se conocen en la técnica métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 *et seq.*

La dosis diaria total de las composiciones de la invención para administrar a un ser humano u otro hospedador mamífero en dosis unitarias o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal y más normalmente de 1 a 300 mg/kg de peso corporal. La dosis, de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal, puede administrarse dos veces al día.

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los siguientes ejemplos son: CDI para carbonil diimidazol; DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DME para 1,2-dimetoxietano; DMF para *N,N*-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; Et₂O para éter dietílico; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; LDA para diisopropilamida de litio; MeOH para metanol; psi para libra por pulgada cuadrada; ta para temperatura ambiente; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano, y TMS para trimetilsilano.

Métodos sintéticos

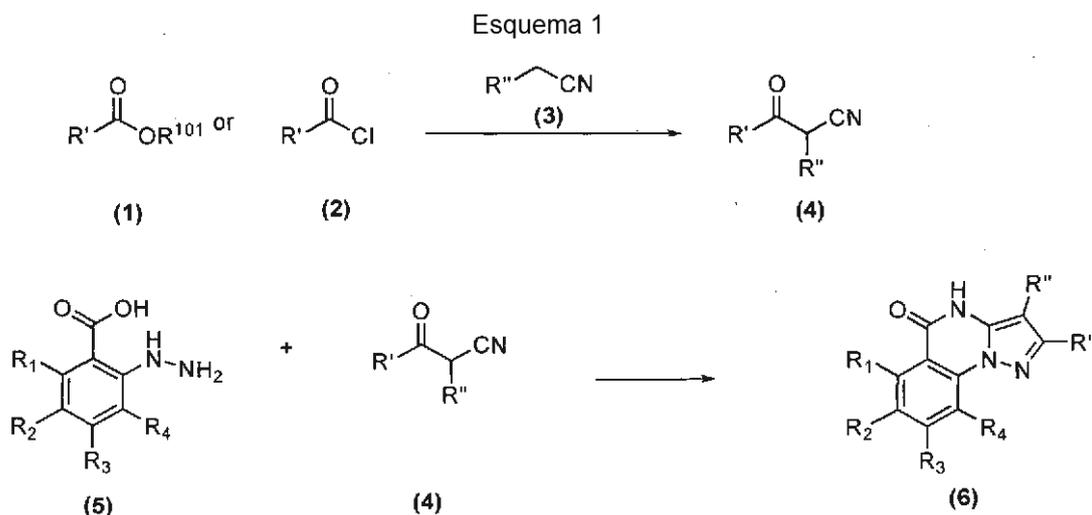
Los compuestos de la presente invención pueden entenderse mejor en conexión con los siguientes esquemas sintéticos que se ilustran junto a los métodos por los que los compuestos de la invención pueden prepararse. La síntesis de compuestos de fórmula (I), en la que los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, X, R_A y R_B son como se han expuesto en el sumario de la invención a menos que se indique lo contrario, se ilustra en los Esquemas 1-4.

Las condiciones óptimas de reacción y los tiempos de reacción para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos y sustituyentes particulares empleados presentes en los reactivos usados. Salvo que se especifique otra cosa, pueden seleccionarse fácilmente disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción por alguien con una habilidad habitual en la técnica. En la sección de Ejemplos se proporcionan procedimientos específicos. Las reacciones pueden tratarse de una manera convencional, por ejemplo, por eliminación del disolvente del residuo y purificarse adicionalmente de acuerdo con las metodologías generales conocidas en la técnica tales como, pero sin limitación, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa lo contrario, los materiales de partida y reactivos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por un experto en la materia a partir de materiales disponibles en el mercado usando los métodos descritos en la bibliografía química.

Esta invención pretende abarcar compuestos que tienen fórmula (I) cuando se preparan por procedimientos sintéticos o por procedimientos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por procedimientos metabólicos incluye los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos producidos *in vitro*.

La experimentación rutinaria, incluyendo la manipulación adecuada de las condiciones de reacción, los reactivos usados y secuencia de la ruta sintética, protección de cualquier funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en un momento adecuado en la secuencia de reacción del método se incluyen en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la materia; pueden encontrarse ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de fórmula (I) se puede completarse por procedimientos análogos a los descritos en los siguientes esquemas y en los ejemplos específicos.

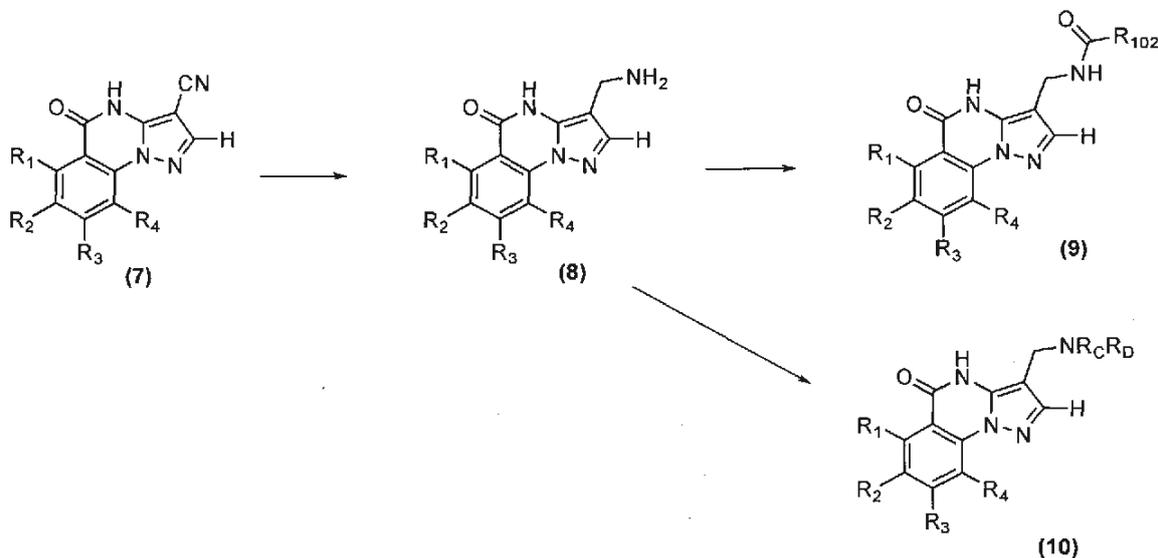
Los compuestos de fórmula (I) de la presente divulgación en los que X se representa por R' y R'' y uno de R' y R'' es hidrógeno, pueden prepararse usando el procedimiento general como se ilustra en el esquema 1.



El compuesto de fórmula (6) puede obtenerse por (a) desprotonación de nitrilo (3) con una base, tal como, pero sin limitación, *n*-butil-litio y (b) poner en contacto el anión obtenido de la etapa (a) con un cloruro de ácido (2) o un éster (1), en el que R¹⁰¹ es alquilo C₁₋₆, para proporcionar el compuesto (4). Como alternativa, el anión obtenido de la etapa (a) puede tratarse con (1), en el que R¹⁰¹ es hidrógeno, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, pero sin limitación, *N,N'*-carbonildiimidazol o 1,3- dicitohexilcarbodiimida, para proporcionar el compuesto (4). El tratamiento del ácido 2-hidrazinobenzoico (5) y el compuesto (4) en un ácido acético, en un reactor de microondas y a temperatura elevada (por ejemplo, 150 °C) genera 4H-pirazolo[1,5-*a*]quinazolin-5-ona (6), en la que una de R' y R'' es hidrógeno y el otro es X (como se define en la fórmula (I)).

Los compuestos de la presente divulgación tienen la fórmula general (I), en la que X es NR_CR_Dalquilo, R_C es hidrógeno o alquilo, y R_D es alquilo, alquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo o NR_AR_Balquilcarbonilo, pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2

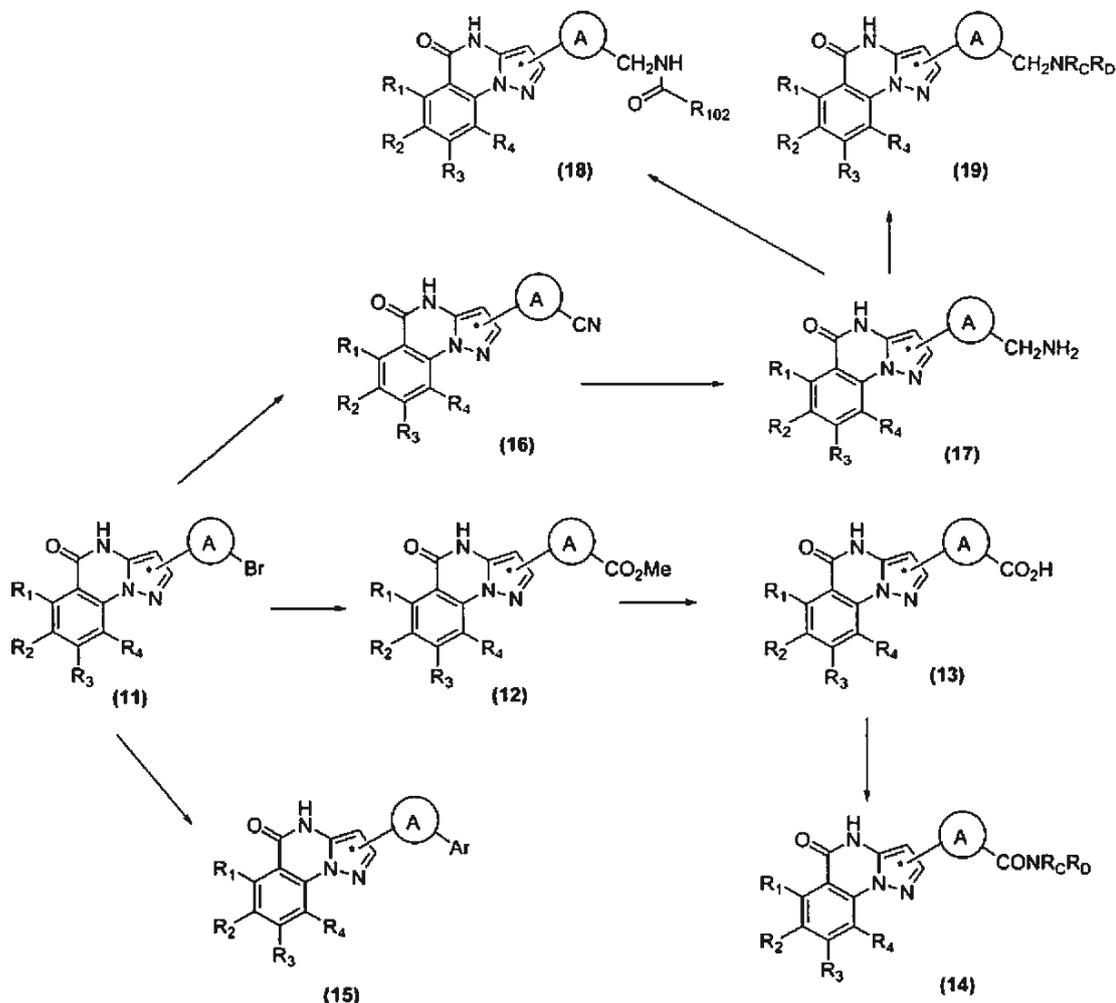


5

Una 3-ciano-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona (7), preparada usando las condiciones que se describe en el Esquema 1, o adquirida, puede reducirse al análogo de 3-aminometilo (8) usando un agente de reducción apropiado, tal como amoníaco en metanol y níquel Raney, en una atmósfera de aproximadamente 0,41 MPa (60 psi) de gas hidrógeno. El acoplamiento de (8) con un ácido carboxílico de fórmula R₁₀₂COOH, en la que R₁₀₂ es alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o NR_AR_Balquilo, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, pero sin limitación, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, un auxiliar de acoplamiento tal como, pero sin limitación, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, y una base tal como, pero sin limitación, diisopropiletilamina, proporciona un compuesto de fórmula (9). La reacción se realiza generalmente en un disolvente, tal como, pero sin limitación, *N,N*-dimetilacetamida, a temperatura ambiente o con calentamiento (por ejemplo, a aproximadamente 100-150 °C) y opcionalmente en un reactor de microondas. El compuesto (8) puede acoplarse también con un cloruro de ácido R₁₀₂COCl en presencia de una base, tal como piridina y en un disolvente, tal como DMF, o como alternativa, (8) puede acoplarse con un (R₁₀₂CO)₂O anhídrido en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina y en un disolvente, tal como metanol. El compuesto (8) puede alquilarse también con un haluro de fórmula R₁₀₃X, en la que R₁₀₃ es alquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o NR_AR_Balquilo, en presencia de una base, tal como etóxido de sodio o puede hacerse reaccionar con un aldehído R₁₀₄CHO o cetona R₁₀₄R₁₀₅C(O), en el que R₁₀₄ y R₁₀₅ son alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o NR_AR_Balquilo, en condiciones de aminación reductora, tal como cianoborohidruro sódico en metanol, para dar al análogo de N-alquilo (10).

25 Los compuestos de la presente invención que tienen la fórmula general (I) en la que X es arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o aralquilo, pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3.

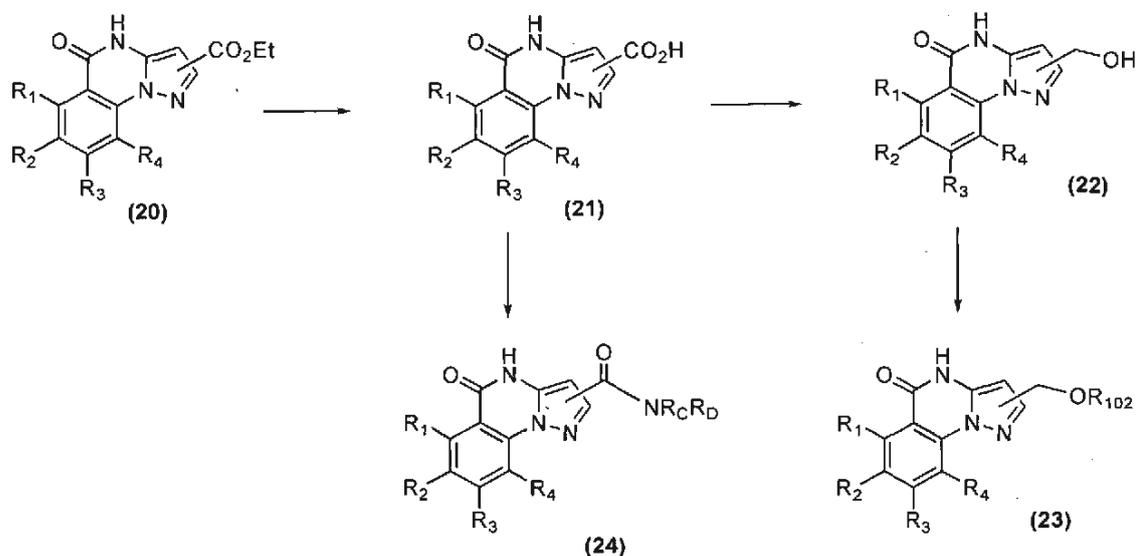
Esquema 3



Un bromo 2- o 3-arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o aralquil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona de fórmula (11), en la que A es arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, se preparó usando las condiciones que se describen en el Esquema 1. Este compuesto puede carbonilarse en condiciones de catálisis de paladio, en presencia de metanol u otros alcoholes para dar el éster metílico (12). La saponificación usando, por ejemplo, hidróxido sódico en etanol, dio el ácido (13). El ácido (13) puede convertirse en la amida (14) usando una amina NHR_CR_D en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales, tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o 1,1'-carbonildiimidazol. El bromuro (11) puede acoplarse también con un ácido aril o heteroaril borónico o aril o heteroaril trialquilestanano en condiciones de catálisis de paladio para proporcionar los compuestos de fórmula (15), en la que Ar es arilo o heteroarilo. Asimismo, el bromuro (11) puede convertirse en el nitrilo (16) usando cianuro de cinc en condiciones de catálisis de paladio. El nitrilo (16) puede reducirse a la amina (17) usando, por ejemplo, níquel Raney e hidrógeno. Las aminas de fórmula (17) pueden funcionalizarse adicionalmente en las amidas (18) en las que R_{102} es alquilo, arilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, o NR_AR_B alquilo, y las aminas sustituidas (19) como se ha descrito para la preparación de (9) y (10) en el Esquema 2.

Los compuestos de la presente divulgación tienen la fórmula general (I) en la que X es NR_CR_D carbonilo, R_C y R_D son hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquilo o (NR_AR_B) alquilo, pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



Una 2- o 3-carboalcoxi-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona (20), se preparó usando las condiciones que se describen en el Esquema 1. Este compuesto puede saponificarse en el ácido carboxílico correspondiente (21) en condiciones ácidas (es decir, ácido clorhídrico) o básicas (es decir, hidróxido de sodio) convencionales. La reducción usando un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano proporciona el alcohol (22). Este puede convertirse en el éter (23) en el que R₁₀₂ es alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o (NR_AR_B)alquilo, mediante condiciones de síntesis de éter de Williamson convencionales con un haluro de alquilo o en condiciones convencionales de Mitsunobu. Como alternativa, el ácido (21) puede convertirse en la amida (24) usando una amina NHR_cR_d en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales, tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o 1,1'-carbonildiimidazol.

Los siguientes Ejemplos están previstos como una ilustración y no son limitantes del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos de esta invención pueden prepararse por una variedad de rutas sintéticas. Los Ejemplos 19-29, 33, 35, 37-49 se refieren a compuestos de la presente invención; los otros ejemplos son ejemplos de referencia.

EJEMPLO 1

20 3-fenil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

Una mezcla de ácido 2-hidracinobenzoico (0,1 g, 0,8 mmol) y 3-oxo-2-fenilpropionitrilo (0,116 g, 0,8 mmol) en ácido acético (0,2 ml) se calentó en un microondas (Personal Chemistry SmithSynthesizer) a 150 °C durante 10 minutos. El producto precipitado se filtró, se lavó con metanol y dietil éter y se secó. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,10-8,19 (m, 3H) 7,88-7,96 (m, 1H), 7,59 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2 Hz), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

EJEMPLO 2

30 3-(4-cloro-fenil)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 2-(4-clorofenil)-3-oxo-propionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 8,12-8,19 (m, 2H) 7,89-7,94 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H).

EJEMPLO 3

2-fenil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 3-oxo-3-fenilpropionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H) 7,97 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H).

EJEMPLO 4

2-*terc*-butil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H) 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 1,32 (s, 9H).

EJEMPLO 5

- 10 2-furan-2-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
- El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 3-furan-2-il-3-oxopropionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,28 (s, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 7,90 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H).

EJEMPLO 6

- 20 2-tiofen-2-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
- El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 3-oxo-3-tiofen-2-il-propionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H).

EJEMPLO 7

- 25 2-(4-metoxifenil)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
- El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 3-(4-metoxifenil)-3-oxo-propionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,12-8,17 (m, 2H), 7,87-7,92 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

EJEMPLO 8

- 35 2-(3-nitrofenil)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
- El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 3-(3-nitrofenil)-3-oxo-propionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,74-8,76 (m, 1H), 8,42 (dd, J = 6,4, 1,5 Hz, 1H), 8,16-8,26 (m, 3H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 6,59 (s, 1H).

EJEMPLO 9

- 40 2-(3-clorofenil)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
- 45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 3-(3-clorofenil)-3-oxo-propionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 6,49 (s, 1H).

EJEMPLO 10

- 50 2-bifenil-2-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
- El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 3-bifenil-2-il-3-oxo-propionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 4H), 7,28 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 5,19 (s, 1H).

EJEMPLO 11

- 60 2-bifenil-4-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
- El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-4-fenilpropionitrilo por 3-bifenil-2-il-3-oxo-propionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,14-8,20 (m, 2H), 7,92 (td, J = 7,3, 2,1 Hz, 2H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 6,39 (s, 1H).

65

EJEMPLO 12

2-(3-aminofenil)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

5 Una mezcla del EJEMPLO 8 (1,07 g, 3,5 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (0,2 g) en metanol (25 ml) se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en metanol para proporcionar el compuesto del título (0,58 g, 60 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,10-8,18 (m, 2H), 7,86-7,95 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05-7,12 (m, 2H), 6,56-6,63 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,19 (s, 2H).

10

EJEMPLO 13

2-(2-clorofenil)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-feilpropionitrilo por 3-(2-clorofenil)-3-oxo-propionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,15-8,21 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,73-7,81 (m, 4H), 7,51 (c, J = 7,7 Hz, 3H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H).

EJEMPLO 14

20

2-[3-(2-aminoetilamino)fenil]-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

25 Una solución del EJEMPLO 12 (0,06 g, 0,2 mmol) y (2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,035 g, 0,2 mmol) en etanol (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se trató con cianoborohidruro sódico (0,014 g, 0,2 mmol) y ácido acético (0,2 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 170 °C durante 40 minutos y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 % para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,11-8,19 (m, 2H), 7,89-7,96 (m, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,30-3,36 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).

EJEMPLO 15

30

N-{2-[3-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)fenilamino]etil}-acetamida

35 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto en la purificación del EJEMPLO 14. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,12-8,18 (m, 2H), 7,91 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 2H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 6,60-6,68 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,14-3,19 (m, 2H), 1,76 (s, 3H).

EJEMPLO 16

N-[3-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)fenil]acetamida

45 Una solución del EJEMPLO 12 (0,04 g, 0,1 mmol) y anhídrido acético (0,02 ml, 1,5 mmol) en acetonitrilo se trató con trietilamina (0,1 ml, 0,8 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,27 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,11-8,20 (m, 3H), 7,87-7,95 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,06-2,12 (m, 3H).

EJEMPLO 17

4-({acetil[3-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)fenil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 14, sustituyendo (2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo por 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,15-8,20 (m, 2H), 7,88-7,98 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 6H), 6,49 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,64 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,77-1,84 (m, 2H), 1,68 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

55

EJEMPLO 18

2-[3-(2-aminoetilamino)fenil]-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

60 Una solución del EJEMPLO 12 (0,04 g, 0,1 mmol) y (2-bromoetil)dimetilamina (0,02 g, 0,1 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se trató con carbonato potásico (0,04 g, 0,3 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 50 °C y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice con metanol al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,12-8,18 (m, 2H), 7,86-7,95 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,23-3,26 (m, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,24 (s, 1H), 0,85 (s, 1H).

65

EJEMPLO 19

2-piperidin-3-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 3-(2-cianoacetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 7,8, 1,53 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 2H), 3,09-3,21 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,04-2,11 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 1H).

10 EJEMPLO 20

2-(1-metilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 15 Una solución del EJEMPLO 19 (0,04 g, 0,1 mmol) y formaldehído (36 % en agua, 0,018 ml, 2 mmol) en metanol (1 ml) se trató con cianoborohidruro sódico (0,009 g, 0,1 mmol) y ácido acético (0,1 ml). La mezcla se agitó durante una noche temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en una columna C18 con acetonitrilo al 0-100 %/agua/ácido trifluoroacético al 0,1 % para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,63-3,74 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 3H), 3,05-3,17 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 2H).

EJEMPLO 21

2-(1-etilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 25 El compuesto del título se preparó como sal trifluoroacetato de una manera similar a la descrita en el EJEMPLO 20, sustituyendo formaldehído por acetaldehído. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,23 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,49 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,85-1,97 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

30

EJEMPLO 22

2-(1-isobutilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 35 El compuesto del título se preparó como sal trifluoroacetato de una manera similar a la descrita en el EJEMPLO 20, sustituyendo formaldehído por 2-metilpropionaldehído. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,26 (s, 1H), 8,12-8,19 (m, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,37-3,47 (m, 9H), 3,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,60 (s, 1H).

40 EJEMPLO 23

2-(1-ciclopropilmetilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 45 El compuesto del título se preparó como sal trifluoroacetato de una manera similar a la descrita en el EJEMPLO 20, sustituyendo formaldehído por ciclopropanocarbaldehído. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,23 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,32-3,42 (m, 3H), 3,07 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,85-1,97 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 1H), 0,74-0,84 (m, 2H), 0,41-0,50 (m, 2H).

50 EJEMPLO 24

2-[1-(3-piperidin-1-ilpropionil)piperidin-3-il]-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 55 Una solución del EJEMPLO 19 (0,1 g, 0,4 mmol), ácido 3-piperidin-1-ilpropiónico (0,06 g, 0,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,098 g, 0,7 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfonio (0,377 g, 0,7 mmol) y diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,2 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (4 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC en una columna C18 con acetonitrilo al 0-100 %/agua/ácido trifluoroacético al 0,1 % para dar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,20-8,26 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 5,92 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,65-4,79 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,48-3,59 (m, 5H), 3,35-3,42 (m, 2H), 2,92-3,04 (m, 5H), 2,16-2,23 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 4H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 1H).

60

EJEMPLO 25

65 2-(1-propilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 20, sustituyendo formaldehído por propionaldehído. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,23 (d, J = 8,0, Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,47-3,57 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,14 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 4H), 1,14-1,24 (m, 1H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 4H).

EJEMPLO 26

2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 20, sustituyendo formaldehído por benzaldehído. La purificación de HPLC se siguió de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,21 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,35-7,46 (m, 6H), 5,87 (s, 1H), 3,84-3,93 (m, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,48-2,57 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,68 (s, 1H).

EJEMPLO 27

2-(1-ciclopentilmetilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 20, sustituyendo formaldehído por ciclopentanocarboxaldehído. La purificación de HPLC se siguió de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,21 (d, J = 8,0, Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,45 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,01-3,11 (m, 2H), 2,47 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,17 (dt, J = 15,1, 7,6 Hz, 2H), 2,07 (dd, J = 13,0, 3,8 Hz, 1H), 1,78-1,87 (m, 4H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 3H), 1,19-1,29 (m, 2H).

EJEMPLO 28

2-(1-piridin-4-ilmetilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 20, sustituyendo formaldehído por piridin-4-carboxaldehído. La purificación de HPLC se siguió de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,45-8,50 (m, 2H), 8,20 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,78-7,86 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,49 (c, J = 7,06 Hz, 1H), 3,01-3,10 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H), 2,17 (td, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,58 (d, J = 12,6 Hz, 1H).

EJEMPLO 29

2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

Una solución del EJEMPLO 19 (0,07 g, 0,3 mmol) y 2-yodopropano (0,09 ml, 0,9 mmol) en dioxano (2 ml) y se trató con hidruro sódico (0,01 g, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 65 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,21 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81-7,87 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,21 (dt, J = 11,3, 1,9, 1H), 2,99-3,10 (m, 2H), 2,92 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,51 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,38 (td, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 2,09 (ddd, J = 9,0, 3,8, 3,7 Hz, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,59 (dc, J = 12,3, 4,0 Hz, 1H), 1,14-1,19 (m, 6H).

EJEMPLO 30

4-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 4-(2-cianoacetil)benzoato de metilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,37 (s, 1H), 8,11-8,21 (m, 4H) 8,04-8,08 (m, 2H), 7,89-7,98 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

EJEMPLO 31

2-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-feilpropionitrilo por 3-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-3-oxo-propionitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86-7,95 (m, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,09 (d, J = 4,1 Hz, 4H).

EJEMPLO 32

2-ciclopropil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

5 EJEMPLO 32A

3-ciclopropil-2-oxopropionitrilo

10 A una solución de acetonitrilo (0,25 ml, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con -butil litio 1,6 M en hexanos (3 ml, 4,8 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y se le añadió una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,22 ml, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió ácido clorhídrico al 20 % hasta pH = 3. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

15 EJEMPLO 32B

2-ciclopropil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por el EJEMPLO 32A. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 0,96 (ddd, J = 8,3, 6,4, 4,0 Hz, 2H), 0,78 (ddd, J = 7,0, 4,5, 4,1 Hz, 2H).

EJEMPLO 33

25

2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

EJEMPLO 33A

30 3-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-oxo-propionitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 32A, sustituyendo cloruro de ciclopropanocarbonilo por 1-bencilpiperidin-4-carboxilato de metilo.

35 EJEMPLO 33B

2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por el EJEMPLO 33A. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 6H), 5,89 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,51-3,65 (m, 2H), 3,13-3,29 (m, 2H), 2,25-2,29 (m, 2H), 1,96-2,11 (m, 1H).

EJEMPLO 34

45 N-[3-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)fenil]-3-piperidin-1-ilpropionamida

50 Una solución del EJEMPLO 12 (0,1 g, 0,4 mmol), ácido 3-piperidinpropiónico (60 mg, 0,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,098 g, 0,7 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfonio (0,377 g, 0,7 mmol) y diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,2 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (4 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 15 minutos. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,23-8,27 (m, 3H), 7,89 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,98 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,58 (s, 1H).

55

EJEMPLO 35

2-piperidin-4-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

60 Una mezcla del EJEMPLO 33 (0,15 g, 0,4 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (0,02 g) en metanol (25 ml) se agitó durante una noche en 1 atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,22 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,50 (dt, J = 13,0, 3,7 Hz, 2H), 3,12-3,19 (m, 2H), 2,29 (dd, J = 15,0, 3,4 Hz, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H).

65

EJEMPLO 36

2-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por 3-oxo-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)propionitrilo. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,22-8,29 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,89-7,93 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,19-3,27 (m, 2H), 2,18-2,25 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H).

10 EJEMPLO 37

2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 20, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 35. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,98-3,07 (m, 2H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,38 (s, 5H), 1,95-2,02 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H).

20 EJEMPLO 38

2-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 21, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 35. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,02 (s, 2H) 1,27 (s, 3H).

30 EJEMPLO 39

2-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 25, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 35. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,12 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,85-2,90 (m, 4H), 2,04-2,13 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 3H), 1,65 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 4H).

40 EJEMPLO 40

2-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 23, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 35. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,11-8,14 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,15-3,25 (m, 4H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 3H), 0,98 (s, 1H) 0,54 (s, 2H), 0,24 (s, 2H).

50 EJEMPLO 41

2-(1-isobutilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 22, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 35. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,90-3,01 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 0,97 (s, 6H).

60 EJEMPLO 42

2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 65 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 28, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 35. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,48-3,58 (m, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,34 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 7H).

EJEMPLO 43

2-pirrolidin-3-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

5 EJEMPLO 43A

3-(2-cianoacetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

10 Una mezcla de 3-carbometoxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1 g, 4 mmol) y cloruro de tionilo (5 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se secó y se sustituyó por cloruro de ciclopropanocarbonilo en el EJEMPLO 32A para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 43B

15 2-pirrolidin-3-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por el EJEMPLO 43A. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,21-8,24 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,66 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 2,46-2,52 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H).

EJEMPLO 44

25 3-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

El filtrado del EJEMPLO 43B se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 5H), 5,85 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,09 (s, 1H).

30 EJEMPLO 45

2-(1-metilpirrolidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 20, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 43B. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,22 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,44-3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,36 (ddd, J = 14,9, 13,4, 6,8 Hz, 1H).

40 EJEMPLO 46

2-(1-etilpirrolidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 21, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 43B. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,18-8,24 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,16 (td, J = 13,8, 7,2 Hz, 1H), 1,18-1,25 (m, 3H).

50 EJEMPLO 47

2-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 23, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 43B. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,21 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,01 (ddd, J = 9,74, 7,8 6,1 Hz, 1H), 2,78-2,85 (m, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 0,92-1,02 (m, 1H), 0,53-0,60 (m, 2H), 0,17-0,24 (m, 2H).

60

EJEMPLO 48

2-piperidin-2-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

65

EJEMPLO 48A

2-(2-cianoacetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 43A, sustituyendo 3-carbometoxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo por 2-carbometpoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo.

EJEMPLO 48B

- 10 2-piperidinil-2-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenilpropionitrilo por el EJEMPLO 48A. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,18-8,27 (m, 2H), 7,87-7,92 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 11,8, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,19 (td, J = 12,6, 3,1 Hz, 1H), 2,29-2,37 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H).

- 15 EJEMPLO 49

2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 20, sustituyendo el EJEMPLO 19 por el EJEMPLO 48B. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10 %/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,24 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,49 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 2,60 (td, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,90-1,94 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 50

(S)-2-acetilamino-4-metil-N-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-ilmetil)pentanamida

- 30 EJEMPLO 50A

3-aminometil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

- 35 Una suspensión de 1,5 g de 3-ciano-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona en 150 ml de amoniaco al 20 % en metanol se sacudió con 15 g de níquel Raney acuoso a temperatura ambiente en una atmósfera de 0,41 MPa (60 psi) de hidrógeno durante 70 minutos. La suspensión se diluyó con 150 ml de metanol y se calentó para disolver el producto precipitado. La filtración a través de una membrana de nailon y la concentración del filtrado produjo el compuesto del título. EM (IEN) *m/z* = 198 (M+H-NH₃)⁺.

- 40 EJEMPLO 50B

(S)-2-acetilamino-4-metil-N-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-ilmetil)pentanamida

- 45 A un vial para microondas que contenía 125 mg de resina de poliestireno-1-3-diciclohexilcarbodiimida (Argonaut Technologies, 1,2 mmol) se le añadió *N*-acetil-L-leucina (10,4 mg, 0,06 mmol) en *N,N'*-dimetilacetamida (0,3 ml). Se añadió una solución de 1-hidroxibenzotriazol (6,8 mg, 0,05 mmol) en *N,N'*-dimetilacetamida (0,7 ml), seguida de la adición de diisopropiletilamina (27,7 µl, 0,15 mmol) en *N,N'*-dimetilacetamida (0,7 ml). y el EJEMPLO 50A (11,2 mg, 0,05 mmol) en *N,N'*-dimetilacetamida (1 ml). La mezcla se calentó en un horno de microondas a 130 °C durante 10 minutos. Se añadió MP-carbonato (resina de intercambio aniónico de poliestireno macroporoso, Argonaut Technologies) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo se disolvió en 1:1 de dimetilsulfóxido/metanol y se purificó por HPLC en una columna C18 con acetonitrilo al 0-100 %/agua/ácido trifluoroacético para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,80 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,43 (t, 2H), 1,49-1,60 (m, 1H), 1,83-1,88 (m, 3H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,24 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

EJEMPLO 51

(R)-2-metoxi-N-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-ilmetil)-2-fenilacetamida

- 60 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 50 usando ácido (R)-(-)-α-metoxifenilacético en lugar de *N*-acetil-L-leucina. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,24-3,32 (m, 3H), 4,21-4,25 (m, 2H), 4,61-4,70 (m, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H), 7,51 (t, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

- 65

EJEMPLO 52

N-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]quinazolin-3-ilmetil)isonicotinamida

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato como se describe en el EJEMPLO 50 usando ácido piridin-4-carboxílico en lugar de *N*-acetil-*L*-leucina. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,46-4,48 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,82-7,84 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,68-8,71 (m, 1H), 8,71-8,75 (m, 2H).

10 EJEMPLO 53

N-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]quinazolin-3-ilmetil)-3-piperidin-1-il-propionamida

- 15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato como se describe en el EJEMPLO 50 usando ácido 3-piperidin-propiónico en lugar de *N*-acetil-*L*-leucina. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,99-1,97 (m, 6H), 2,60-2,63 (m, 1H), 2,67 (t, 1H), 2,80-3,03 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,34-3,53 (m, 2H), 4,20-4,33 (m, 2H), 7,51-7,66 (m, 1H), 7,79-7,84 (m, 1H), 7,89-8,03 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

20 EJEMPLO 54

N-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]quinazolin-3-ilmetil)-3-pirrolidin-1-il-propionamida

- 25 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato como se describe en el EJEMPLO 50 usando ácido 3-pirrolidinpropiónico en lugar de *N*-acetil-*L*-leucina. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,77-1,95 (m, 2H), 1,99-2,11 (m, 2H), 2,58-2,60 (m, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,95-3,06 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,46-3,59 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 2H), 7,47-7,63 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,90-7,98 (m, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H).

EJEMPLO 55

- 30 2-morfolin-4-il-*N*-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]quinazolin-3-ilmetil)acetamida

- El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato como se describe en el EJEMPLO 50 usando ácido morfolin-4-il-acético en lugar de *N*-acetil-*L*-leucina. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,97-3,34 (m, 4H), 3,65-3,95 (m, 6H), 4,26-4,38 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,75-7,83 (m, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

35 EJEMPLO 56

3-morfolin-4-il-*N*-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]quinazolin-3-ilmetil)propionamida

- 40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato como se describe en el EJEMPLO 50 usando ácido 3-morfolin-propiónico en lugar de *N*-acetil-*L*-leucina. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,58-2,60 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,78-3,96 (m, 9H), 4,23-4,31 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

45 EJEMPLO 57

2-fenetil-4H-pirazolo[1,5-*a*]quinazolin-5-ona

EJEMPLO 57A

- 50 3-oxo 5-fenil-pentanenitrilo

- Una solución de ácido cianoacético (1,0 g, 11,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con *n*-butil-litio 1,6 M en hexanos (14,7 ml, 23,5 mmol). La mezcla se calentó a -20 °C durante 2 horas, se enfrió a -78 °C y se trató con cloruro de 3-fenilpropionilo (preparado por sometiendo a reflujo una solución de ácido 3-fenilpropiónico (1,0 g, 6,7 mmol) en cloruro de tionilo (4 ml) durante 3 horas, evaporando y secando). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y se añadió ácido clorhídrico al 20 % hasta pH=3. La mezcla se diluyó con éter dietílico, se lavó con bicarbonato sódico saturado, y la capa orgánica se separó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-50 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título. EM (IEN) *m/z* = 191 (M+H+NH₃).

60 EJEMPLO 57B

2-fenetil-4H-pirazolo[1,5-*a*]quinazolin-5-ona

- 65 Una mezcla de ácido 2-hidrazinobenzoico (0,17 g, 0,9 mmol) y del EJEMPLO 57A (0,155 g, 0,9 mmol) en ácido acético (4 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 10 minutos. El producto precipitado se lavó con metanol y dietil

éter y se secó. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 4H), 7,16-7,22 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 2,92-3,01 (m, 4H).

EJEMPLO 58

5

2-bencil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

EJEMPLO 58A

10 3-oxo-4-fenil-butironitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 57A, sustituyendo cloruro de 3-fenilpropionilo por cloruro de fenilacetilo. EM (IEN) *m/e* 177 (M+H+NH₃)⁺.

15 EJEMPLO 58B

2-bencil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 57B, sustituyendo el EJEMPLO 57A por el EJEMPLO 58A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50 %/hexanos. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,11 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 4H), 7,22 (td, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,99 (s, 2H).

EJEMPLO 59

25

2-piperidin-4-ilmetil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

EJEMPLO 59A

30 4-(3-ciano-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución de 4-carboximetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (0,67 g, 4,1 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 2 horas, se enfrió y se sometió a las condiciones descritas en el EJEMPLO 57A, sustituyendo cloruro de 3-fenilpropionilo por la solución obtenida anteriormente. EM (IEN) *m/e* 284 (M+H+NH₃)⁺.

35

EJEMPLO 59B

40 2-piperidin-4-ilmetil-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

40

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 57B, sustituyendo el EJEMPLO 57A por el EJEMPLO 59A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10%/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,11 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78-7,85 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,91 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,40-2,49 (m, 3H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,60 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,05-1,14 (m, 2H).

45

EJEMPLO 60

50 2-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

Una solución del EJEMPLO 59 (0,034 g, 0,1 mmol) y formaldehído al 36 % en agua (0,05 ml, 0,6 mmol) en metanol (2 ml) se trató con cianoborohidruro sódico (0,006 g, 0,1 mmol) y ácido acético (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con metanol al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,72 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,54-1,66 (m, 3H), 1,18-1,29 (m, 2H).

55

EJEMPLO 61

60 2-(3-bromobencil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

60

EJEMPLO 61A

4-(3-bromofenil)-3-oxobutanonitrilo

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 32A, sustituyendo cloruro de

ciclopropanocarbonilo por cloruro de 2-(3-bromofenil)acetilo.

EJEMPLO 61 B

5 2-(3-Bromobencil) pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-oxo-2-fenil-propionitrilo por el Ejemplo 61A y usando 3 ml de ácido acético. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,01 (s, 2H) 5,73 (s, 1H) 7,26 - 7,35 (m, 2H) 7,41 - 7,48 (m, 2H) 7,52 - 7,55 (m, 1H) 7,86 (dd, J = 8,29, 7,06 Hz, 1H) 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 8,12 (dd, J = 7,98, 1,53 Hz, 1H) 12,09 (s, 1H).

EJEMPLO 62

15 3-[(5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)metil]benzonitrilo

Una mezcla del EJEMPLO 61B (0,075 g, 0,212 mmol), dicianocinc (0,03 g), 0,254mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,024 g, 0,021 mmol) en DMF (2 ml) se calentó en un microondas (Personal Chemistry SmithSynthesizer) a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,08 (s, 2H) 5,76 (s, 1H) 7,46 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,53 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,69 (dd, J = 12,36, 7,78 Hz, 2H) 7,79 - 7,88 (m, 2H) 8,02 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 8,12 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 12,12 (s, 1H).

EJEMPLO 63

25 2-[3-(aminometil)bencil]pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

Una mezcla del EJEMPLO 62 (0,32 g, 1,066 mmol) y 3 g de níquel Raney en metanol amoniaco (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 0,41 MPa (60 psi) durante 3,5 h. Después, la mezcla se filtró se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,17 (s, 1H) 3,71 (s, 2H) 3,97 (s, 2H) 5,66 (s, 1H) 7,14 - 7,20 (m, 2H) 7,22 - 7,29 (m, 2H) 7,42 - 7,47 (m, 1H) 7,82 - 7,87 (m, 1H) 8,03 (d, J = 8,29 Hz, 1H) 8,11 (dd, J = 7,98, 1,53 Hz, 1H).

EJEMPLO 64

35 2-(3-bromobencil) pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

Una mezcla del EJEMPLO 61B (0,05 g, 0,141 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (0,018 g, 0,148 mmol) fluoruro de cesio (0,064 g, 0,423 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,1 g, 0,014 mmol) en DME (2 ml) se calentó en un microondas (Personal Chemistry SmithSynthesizer) a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró por evaporación. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,10 (s, 2H) 5,75 (s, 1H) 7,41 - 7,51 (m, 3H) 7,63 - 7,73 (m, 2H) 7,76 (s, 1H) 7,83 - 7,88 (m, 1H) 8,04 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 8,12 (dd, J = 8,13, 1,38 Hz, 1H) 8,35 (dt, J = 7,98, 1,84 Hz, 1H) 8,68 (dd, J = 5,06, 1,38 Hz, 1H) 9,01 (d, J = 2,15 Hz, 1H) 12,08 (s, 1H).

45 EJEMPLO 65

2-[3-(2-Oxopirrolidin-1-il)bencil]pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

Una mezcla del EJEMPLO 61 B (0,1 g, 0,282 mmol), pirrolidin-2-ona (0,048 g, 0,565 mmol) carbonato de cesio (0,130 g, 0,395 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,026 g, 0,028 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-dil)bis(difenilfosfina) (0,025 g, 0,043 mmol) en DME (2 ml) se calentó en un microondas (Personal Chemistry SmithSynthesizer) a 200 °C durante 60 minutos. La mezcla se filtró por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexano para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,01 - 2,08 (m, 2H) 2,47 (t, J = 8,09 Hz, 2H) 3,81 (t, J = 7,02 Hz, 2H) 3,99 (s, 2H) 5,67 (s, 1H) 7,08 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 7,78 Hz, 1H) 7,43 - 7,50 (m, 2H) 7,66 (s, 1H) 7,80 - 7,88 (m, 1H) 8,04 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,12 (d, J = 7,93 Hz, 1H).

EJEMPLO 66

60 3'-[(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)metil]-1,1'-bifenil-2-carbaldehído

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 64, sustituyendo ácido piridin-3-ilborónico por ácido 2-(formilfenil)borónico. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,09 (s, 2H) 5,75 (s, 1H) 7,32 (d, J = 7,02 Hz, 1H) 7,40 - 7,49 (m, 4H) 7,52 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,56 - 7,61 (m, 1H) 7,75 (d, J = 1,22 Hz, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,88 - 7,95 (m, 1H) 8,04 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,11 (dd, J = 7,93, 1,53 Hz, 1H) 9,90 (s, 1H).

EJEMPLO 67 (A-998677.0)

2-[3-(2-fluoropiridin-4-il)bencil]pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

5 Una mezcla del EJEMPLO 61B (0,1 g, 0,282 mmol), 2-fluoro-4-(tributilestanil)piridina (0,11 g, 0,285 mmol) trietilamina (0,11 g, 1,1 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,039 g, 0,01 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,007 g, 0,023 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat., H₂O y salmuera, después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexano para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,10 (s, 2H) 5,75 (s, 1H) 7,44 - 7,53 (m, 4H) 7,68 - 7,74 (m, 2H) 7,83 - 7,88 (m, 2H) 8,04 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 8,11 (d, *J* = 6,71 Hz, 1H) 8,30 (d, *J* = 5,49 Hz, 1H).

EJEMPLO 68

15 3-(5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla del EJEMPLO 61B (0,25 g, 0,706 mmol) trietilamina (0,2 ml, 1,542 mmol) y diclorobis(difenilfosfino)dipaladio(II)diclorometano (0,03 g, 0,041 mmol) en metanol (10 ml) en una atmósfera de monóxido de carbono a 0,34MPa (50 psi) se calentó a 100 °C durante 3 h. Después, la mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,81 - 3,86 (m, 3H), 4,09 (s, 2H) 5,71 (s, 1H) 7,44 - 7,50 (m, 2H) 7,62 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H) 7,81 - 7,88 (m, 2H) 7,91 (s, 1H) 8,03 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H) 8,12 (dd, *J* = 7,93, 1,22 Hz, 1H).

EJEMPLO 69

25 3-[(4-Metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

EJEMPLO 69A

30 Ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxílico

Una mezcla de clorhidrato del ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (1,05 g, 5,57 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,9 g, 5,32 mmol) y acetato de sodio (0,457 g, 5,57 mmol) en DMF (7 ml) se calentó a 140 °C durante 2 h y después se enfrió. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se filtró. El sólido se lavó con H₂O, EtOH y Et₂O, y después se secó. El sólido se disolvió en EtOH (10 ml), se trató con una solución 1 M de hidróxido sódico (23 ml, 23 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se filtró en caliente y después se enfrió y se acidificó con ácido acético y HCl al 10 %. El producto precipitado se filtró, se lavó con H₂O y Et₂O, se secó bien y se usó sin purificación adicional.

40 EJEMPLO 69B

3-[(4-Metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

45 Una mezcla del Ejemplo 69A (0,1g, 0,44mmol), 1-metilpiperazina (0,045 g, 0,45 mmol) y CDI (0,075 g, 0,53 mmol) en DMF (1 ml) y piridina (1 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,38 (s, 3H), 2,58 (s, 4H) 3,65 - 3,70 (m, 4H), 7,15 (s, 1H) 7,56 (t, *J* = 7,48 Hz, 1H) 7,88 - 7,96 (m, 1H) 8,07 (s, 1H) 8,12 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 8,18 (d, *J* = 7,02 Hz, 1H).

50 EJEMPLO 70

3-(Pirrolidin-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por pirrolidina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,85 (s, 2H) 1,99 (s, 2H) 3,50 (s, 2H) 3,75 (s, 2H) 7,59 (s, 1H) 7,96 (s, 1H) 8,14 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 8,20 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 8,25 (s, 1H).

EJEMPLO 71

60 N,N-Dimetil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metilpiperazina por dimetilamina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,32 (s, 6H) 7,57 (t, *J* = 7,48 Hz, 1H) 7,92 - 7,97 (m, 1H) 8,12 - 8,20 (m, 3H), 11,32 (s, 1H).

EJEMPLO 72

3-(Piperidin-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por piperidina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 - 1,57 (m, 4H) 1,60 - 1,67 (m, 2H) 3,56 - 3,61 (m, 4H) 7,56 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,90 - 7,95 (m, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,12 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 8,15 - 8,20 (m, 1H) 11,58 (s, 1H).

10

EJEMPLO 73

N-Ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por ciclopropilamina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,56 (ddd, J = 6,67, 4,45, 4,22 Hz, 2H) 0,72 (td, J = 6,98, 5,06 Hz, 2H) 2,82 (ddd, J = 7,44, 3,61, 3,38 Hz, 1H) 7,53 - 7,59 (m, 1H) 7,89 - 7,97 (m, 1H) 8,10 (d, J = 7,98 Hz, 1H) 8,19 (dd, J = 7,98, 1,23 Hz, 1H) 8,26 (s, 1H) 8,34 (d, J = 3,38 Hz, 1H) 10,69 (s, 1H).

20

EJEMPLO 74

5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por amonio en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,32 (s, 1H) 7,54 - 7,63 (m, 1H) 7,84 (s, 1H) 7,90 - 7,97 (m, 1H) 8,11 (d, J = 8,29 Hz, 1H) 8,19 (dd, J = 7,98, 1,23 Hz, 1H) 8,29 (s, 1H) 10,62 (s, 1H).

30

EJEMPLO 75

N-Metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por metanamina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,78 (s, J = 4,58 Hz, 3H) 7,57 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,91 - 7,96 (m, 1H) 8,10 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,18 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 8,26 (s, 1H) 8,31 (d, J = 4,58 Hz, 1H) 10,70 (s, 1H).

40

EJEMPLO 76

N-Etil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por etanamina en el Ejemplo 69B. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, J = 7,17 Hz, 3H) 3,23 - 3,30 (m, 2H) 7,54 - 7,60 (m, 1H) 7,91 - 7,97 (m, 1H) 8,09 - 8,14 (m, 1H) 8,19 (dd, J = 7,48, 2,59 Hz, 1H) 8,29 - 8,36 (m, 1H).

50

EJEMPLO 77

N-Bencil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por fenilmetanamina en el Ejemplo 69B. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,49 (s, J = 5,80 Hz, 2H) 7,23 - 7,31 (m, 1H) 7,35 (d, J = 4,27 Hz, 4H) 7,57 (t, J = 7,17 Hz, 1H) 7,91 - 7,97 (m, 1H) 8,11 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 8,19 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,90 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 10,74 (s, 1H).

60

EJEMPLO 78

5-Oxo-N-(2-feniletile)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolina-3-carboxamida

65

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por fenetilamina en el Ejemplo 69B. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,82 - 2,89 (m, 2H) 3,45 - 3,51 (m, 2H) 7,21 (t, J = 7,17 Hz, 1H) 7,25 - 7,33 (m, 4H) 7,57 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,91 - 7,97 (m, 1H) 8,10 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 8,18 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H) 8,30 (s, 1H) 8,48 (t, J = 5,49 Hz, 1H).

EJEMPLO 79

3-(Azepan-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por azepano en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 - 1,57 (m, 4H), 1,75 (s, 4H), 3,57 (s, 2H) 3,70 (s, 2H) 7,57 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,92 - 7,97 (m, 1H) 8,09 - 8,15 (m, 2H) 8,18 - 8,20 (m, 1H) 11,29 (s, 1H).

EJEMPLO 80

3-(Morfolin-4-carbonil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por morfolina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,34 (s, 1H) 7,54 - 7,58 (m, 1H) 7,91 - 7,95 (m, 1H) 8,08 - 8,13 (m, 2H) 8,16 - 8,19 (m, 1H).

EJEMPLO 81

3-(Piperazin-1-ilcarbonil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Ejemplo 69 B. La mezcla de reacción se evaporó, después se trató con 1 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de TFA, se agitó durante 1 h y después se evaporó. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂/NH₄OH al 0,1 % para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,84 - 2,90 (m, 4H) 3,60 - 3,66 (m, 4H) 7,54 (t, J = 7,48 Hz, 1H) 7,89 - 7,94 (m, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,11 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H).

EJEMPLO 82

N-Ciclohexil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por ciclohexilamina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 - 1,19 (m, 1H) 1,25 - 1,34 (m, 4H) 1,62 (d, J = 12,82 Hz, 1H) 1,71 - 1,78 (m, 2H) 1,85 (d, J = 8,85 Hz, 1H) 3,77 (dd, J = 7,48, 3,81 Hz, 1H) 7,56 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,91 - 7,96 (m, 1H) 8,11 (t, J = 8,24 Hz, 2H) 8,18 (d, J = 7,93 Hz, 1H).

EJEMPLO 83

3-(1H-Imidazol-1-ilcarbonil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por piridin-4-amina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,18 (s, 1H) 7,63 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,96 - 8,02 (m, 1H) 8,20 (dd, J = 19,68, 7,48 Hz, 2H) 8,45 - 8,50 (m, 2H).

EJEMPLO 84

5-Oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69, sustituyendo 1-metil piperazina por 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Ejemplo 69B. La mezcla de reacción se evaporó, después se trató con 1 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de TFA, se agitó durante 1 h después se evaporó. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (s, J = 12,21 Hz, 2H) 1,82 (s, 3H), 2,87 (s, 2H) 3,16 - 3,21 (m, 3H) 7,58 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,93 - 7,97 (m, 1H) 8,11 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 8,19 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H) 8,45 (t, J = 5,80 Hz, 2H).

EJEMPLO 85

3-(3-(Aminometil)piperidin-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por piperidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 69. La mezcla de reacción se evaporó, después se trató con 1 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de TFA y se agitó durante 1 h, después se evaporó. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 - 1,36 (m, 1H) 1,39 - 1,50 (m, 1H) 1,66 - 1,75 (m, 1H) 1,80 - 1,91 (m, 2H) 2,78 (dc, J = 12,79, 7,06 Hz, 2H) 2,93 (s, 1H) 3,38 - 3,41 (m, 1H) 4,14 (s, 2H) 7,53 - 7,62 (m, 1H) 7,91 - 7,97 (m, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,10 - 8,21 (m, 2H).

EJEMPLO 86

15 5-Oxo-N-fenil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por anilina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,11 (t, J = 7,36 Hz, 1H) 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 2H) 7,59 (t, J = 7,67 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 7,67 Hz, 2H) 7,93 - 7,99 (m, 1H) 8,13 - 8,23 (m, 2H) 8,53 (s, 1H) 10,05 (s, 1H) 10,93 (s, 1H).

EJEMPLO 87

25 Ácido 4- {{{(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)carbonil]amino}butanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por ácido 4-aminobutanoico en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76 (dc, J = 7,36, 7,16 Hz, 2H) 2,30 (t, J = 7,36 Hz, 2H) 3,25 - 3,30 (m, 2H) 7,56 (t, J = 7,67 Hz, 1H) 7,89 - 7,96 (m, 1H) 8,10 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 8,18 (dd, J = 7,98, 1,23 Hz, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,34 - 8,38 (m, 1H).

EJEMPLO 88

35 Ácido 3-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)metil)benzoico

El Ejemplo 68 (0,15 g, 0,45 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml), se trató con una solución 1 M de hidróxido sódico (3 ml, 3 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se filtró, después se acidificó con ácido acético y HCl al 10 %. El producto precipitado se filtró, se lavó con H₂O y Et₂O y después se secó bien. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,04 - 4,11 (m, 2H) 5,71 (s, 1H) 7,45 (td, J = 7,63, 4,58 Hz, 2H) 7,59 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,84 - 7,90 (m, 2H) 8,04 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,12 (d, J = 7,02 Hz, 1H) 12,11 (s, 1H) 12,93 (s, 1H).

EJEMPLO 89

45 5-Oxo-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 69B, sustituyendo 1-metil piperazina por 2-(piperidin-1-il)etanamina en el Ejemplo 69B. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 - 1,41 (m, 1H) 1,64 - 1,73 (m, 3H) 1,84 (d, J = 14,34 Hz, 2H) 2,92 - 3,00 (m, 2H) 3,24 (c, J = 5,80 Hz, 2H) 3,56 (d, J = 11,60 Hz, 2H) 3,63 (c, J = 6,10 Hz, 2H) 7,59 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,93 - 7,99 (m, 1H) 8,12 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 8,20 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,68 (t, J = 5,65 Hz, 1H) 10,81 (s, 1H).

EJEMPLO 90

55 3-(Hidroximetil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-(4H)-ona

EJEMPLO 90A

60 5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de clorhidrato del ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (1,05 g, 5,57 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,9 g, 5,32 mmol) y acetato de sodio (0,457 g, 5,57 mmol) en DMF (7 ml) se calentó a 140 °C durante 2 h y después se enfrió. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró. El sólido se lavó con H₂O, EtOH y Et₂O, y después se secó.

EJEMPLO 90B

3-(Hidroximetil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-(4H)-ona

5 Una mezcla del Ejemplo 90A (0,1g, 0,39 mmol) e hidruro de litio y aluminio (0,044 g, 1,16 mmol) en THF (5 ml) se calentó a reflujo durante 3 h después se enfrió y se inactivó con agua y NaOH al 15 %. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,47 (s, 2H) 7,46 - 7,52 (m, 1H) 7,78 (s, 1H) 7,83 - 7,91 (m, 1H) 8,07 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 8,14 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H) 12,15 (s, 1H).

10

EJEMPLO 91

3-(5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)metil)benzamida

15 Una mezcla del Ejemplo 88 (0,15 g, 0,47 mmol), solución 2 M de NH₃ en MeOH (0,5 ml, 0,1mmol) y CDI (0,076g, 0,54 mmol) en DMF (1 ml) y piridina (1 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,04 (s, 2H) 5,69 (s, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,39 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,44 - 7,49 (m, 2H) 7,73 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,81 - 7,89 (m, 2H) 7,95 (s, 1H) 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 8,11 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H) 12,11 (s, 1H).

20

EJEMPLO 92

3-(Aminometil)pirazolo[1,5-a]quinazolin -5-(4H)-ona

25

EJEMPLO 92A

5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxilato de metilo

30 Una mezcla de clorhidrato del ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (10 g, 53 mmol), 2-(etoximetilen)malononitrilo (6,5 g, 53,2 mmol) y etóxido de sodio (4,85 g, 257 mmol) en EtOH (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró. El sólido se lavó con H₂O, EtOH y Et₂O, y después se secó.

35

EJEMPLO 92B

3-(Aminometil)pirazolo[1,5-a]quinazolin -5-(4H)-ona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 63. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,08 (s, 2H) 7,54 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,89 (s, 1H) 7,90 - 7,94 (m, 1H) 8,00 (s, 1H) 8,11 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 8,18 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H).

EJEMPLO 93

45

N-[(5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)metil]glicina

50 Una mezcla del EJEMPLO 92B (0,1 g, 0,47 mmol), ácido 2-oxoacético (0,035 g, 0,47 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,029 g, 0,45 mmol) en MeOH (2 ml) se calentó a reflujo durante una noche y después se evaporó. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,54 (s, 2H) 4,08 (c, J = 5,42 Hz, 2H) 7,52 - 7,57 (m, 1H) 7,89 - 8,00 (m, 4H) 8,11 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 8,18 (d, J = 7,06 Hz, 1H) 12,34 (s, 1H).

EJEMPLO 94

55

4-Cloro-N-((5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)metil)butanamida

60 Una mezcla del EJEMPLO 92B (0,1 g, 0,47 mmol), cloruro de 4-clorobutanoilo (0,066 g, 0,47 mmol) en DMF (1 ml) y piridina (1 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado como una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,92 - 2,00 (m, J = 6,98, 6,98, 6,98, 6,98 Hz, 2H) 2,27 (t, J = 7,36 Hz, 2H) 3,63 (c, J = 6,55 Hz, 2H) 4,21 (d, J = 5,52 Hz, 2H) 7,47 - 7,53 (m, 1H) 7,86 - 7,92 (m, 1H) 8,07 (d, J = 7,98 Hz, 1H) 8,15 (dd, J = 7,98, 1,23 Hz, 1H) 11,96 (s, 1H).

65

EJEMPLO 95

Ácido 4-oxo-4-((5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)metilamino)butanoico

5 Una mezcla del EJEMPLO 92B (0,1 g, 0,47 mmol) y dihidrofuran-2,5-diona (0,047 g, 0,47 mmol) en CH₃CN (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche después se evaporó. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,35 (t, J = 7,02 Hz, 2H) 2,46 (t, J = 6,71 Hz, 2H) 4,20 (d, J = 5,49 Hz, 2H) 7,49 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,69 - 7,73 (m, 1H) 7,85 - 7,91 (m, 1H) 8,06 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 8,10 - 8,17 (m, 1H) 8,27 (t, J = 5,49 Hz, 1H) 12,01 (s, 1H).

EJEMPLO 96

1-Acetil-N-((5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida

15 Una mezcla del EJEMPLO 92B (0,1 g, 0,47 mmol) y cloruro de 1-acetilpiperidin-4-carbonilo (0,089 g, 0,47 mmol) en DMF (1 ml) y piridina (1 ml) se agitó durante una noche. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con H₂O y Et₂O, después se secaron bien. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 - 1,41 (m, 1H) 1,46 - 1,55 (m, 1H) 1,69 (t, J = 14,19 Hz, 2H) 1,98 (s, 3H) 2,35 - 2,41 (m, 1H) 2,52 - 2,60 (m, 1H) 3,00 (dd, J = 12,21, 10,68 Hz, 1H) 3,80 (d, J = 13,73 Hz, 1H) 4,20 (d, J = 5,80 Hz, 2H) 4,33 (d, J = 13,43 Hz, 1H) 7,47 - 7,52 (m, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,86 - 7,92 (m, 1H) 8,06 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,15 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H) 8,24 (t, J = 5,49 Hz, 1H) 11,97 (s, 1H).

EJEMPLO 97

25 Acetato de 2-oxo-2-((5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)metil)amino}etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 96, sustituyendo cloruro de 1-acetilpiperidin-4-carbonilo por acetato de 2-cloro-2-oxoetilo RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,09 (s, 3H) 4,25 (d, J = 5,83 Hz, 2H) 4,47 (s, 2H) 7,47 - 7,52 (m, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,85 - 7,91 (m, 1H) 8,07 (d, J = 8,29 Hz, 1H) 8,15 (d, J = 7,98 Hz, 1H) 8,36 (t, J = 5,52 Hz, 1H).

EJEMPLO 98

35 3-(Pirrolidin-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-(4H)-ona

Una mezcla del EJEMPLO 92B (0,1 g, 0,47 mmol), 1-bromo-4-clorobutano (0,08 g, 0,47 mmol) y etóxido de sodio (0,032g, 0,47 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó durante una noche y después se evaporó. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con CH₃CN al 0-100 %/H₂O/TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 (ddd, J = 6,87, 3,66, 3,51 Hz, 3H) 3,08 - 3,10 (m, 5H), 4,09 (s, 2H) 7,54 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,90 - 7,99 (m, 2H) 8,11 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 8,18 (d, J = 7,93 Hz, 1H).

EJEMPLO 99

45 1-((5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)metil)pirrolidin-2,5-diona

Una mezcla del Ejemplo 95 (0,05g, 0,44mmol) y CDI (0,039 g, 0,24 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,66 (s, 4H), 4,59 (s, 2H) 7,47 - 7,54 (m, 1H) 7,62 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 8,05 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,16 (d, J = 7,02 Hz, 1H).

EJEMPLO 100

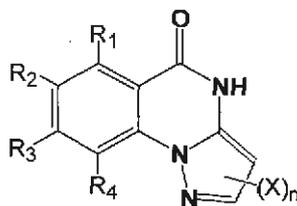
N-((5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)metil)acetamida

55 Una mezcla del EJEMPLO 92B (0,1 g, 0,47 mmol), anhídrido acético (0,048 g, 0,47 mmol) y diisopropil etilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) en MeOH (2 ml) se calentó a 40 °C durante una noche. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85 (s, 3H) 4,19 (d, J = 5,49 Hz, 2H) 7,49 (t, J = 7,48 Hz, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,88 (t, J = 7,48 Hz, 1H) 8,06 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,15 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 8,26 (s, 1H).

60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

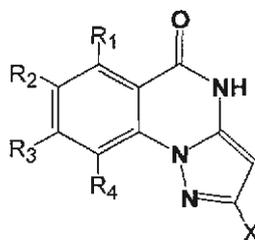
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR_AR_B, y (NR_AR_B)carbonilo;

10 X es heterocicloalquilo, en el que X está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcocarbonilo, alcocarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, NR_CR_D, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)carbonilalquilo, y oxo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo;

20 R_C y R_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, carboxialquilo, carboxialquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, (NR_AR_B)alquilo, y (NR_AR_B)alquilcarbonilo; en el que si R_C o R_D son arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, o heterocicloalquilcarbonilo, entonces R_C o R_D pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, nitro, -CN, halógeno, haloalquilo, oxo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxialquilo, alcocarbonilo, alcocarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalquilcarbonilo, y arilalcoxicarbonilo; en el que R_A y R_B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, y alquilcarbonilo; y n es 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (II):



Fórmula (II).

35 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

40 X es heterocicloalquilo, en el que X está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, nitro, -CN, halógeno, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, NR_CR_D, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, y oxo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo y cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo;

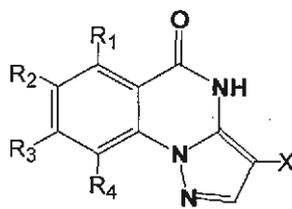
5 R_C y R_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxialquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, carboxialquilo, carboxialquilcarbonilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, $(NR_A R_B)$ alquilo, y $(NR_A R_B)$ alquilcarbonilo; en el que si R_C o R_D son arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, o heterocicloalquilcarbonilo, entonces R_C o R_D puede estar sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado ente el grupo que consiste en alcoxi, alquilcarbonilo y arilalcoxicarbonilo; y

10 en el que R_A y R_B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo.

15 4. El compuesto de la reivindicación 3, en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (III):



Fórmula (III).

20 6. El compuesto de la reivindicación 5, en la que

X es heterocicloalquilo, en el que X está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, Z, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, nitro, -CN, halógeno, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, $NR_C R_D$, $(NR_C R_D)$ alquilo, $(NR_C R_D)$ carbonilo, y oxo; en el que los restos arilo y heteroarilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, formilo, halógeno, y haloalquilo, y los restos heterociclo o cicloalquilo de Z están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, oxo, formilo, halógeno, y haloalquilo;

25 R_C y R_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxialquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, carboxialquilo, carboxialquilcarbonilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, $(NR_A R_B)$ alquilo, y $(NR_A R_B)$ alquilcarbonilo; en el que si R_C o R_D son arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, o heterocicloalquilcarbonilo, entonces R_C o R_D puede estar sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado ente el grupo que consiste en alcoxi, alquilcarbonilo y arilalcoxicarbonilo; y

30 en el que R_A y R_B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo.

40 7. El compuesto de la reivindicación 6, en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno.

45 8. El compuesto seleccionado entre grupo que consiste en:

2-piperidin-3-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-metilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-etilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-isobutilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 50 2-(1-ciclopropilmetilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-[1-(3-piperidin-1-ilpropionil)piperidin-3-il]-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-propilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-bencilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-ciclopentilmetilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 55 2-(1-piridin-4-ilmetilpiperidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;

- 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-piperidin-4-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 5 2-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-isobutilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona; 2-pirrolidin-3-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 10 3-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo;
 2-(1-metilpirrolidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-etilpirrolidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 2-piperidin-2-il-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona; y 2-(1-metilpiperidin-2-il)-4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo terapéuticamente aceptable.