

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 360**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2009 E 09769164 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2303891**

54 Título: **Pirazolo-quinazolinas como moduladores de la actividad de la proteína quinasa**

30 Prioridad:

26.06.2008 EP 08159114

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

31.05.2016

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
50 rue Carnot
92284 Suresnes cedex, FR**

72 Inventor/es:

**CALDARELLI, MARINA;
ANGIOLINI, MAURO;
COLOMBO, RICCARDO;
DISINGRINI, TERESA;
NUVOLONI, STEFANO;
POSTERI, HELENA;
SALSA, MATTEO y
SILVAGNI, MARCO**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Observaciones :

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

ES 2 572 360 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

Pirazolo-quinazolininas como moduladores de la actividad de la proteína quinasa

La presente invención se refiere a determinados compuestos pirazolo-quinazolina sustituidos, que modulan la actividad de proteína quinasa. Por tanto, los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de enfermedades debidas a una actividad de la proteína quinasa desregulada. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que los comprenden y métodos para tratar enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

El uso de inhibidores mitóticos en la terapia contra el cáncer es una estrategia clínica ampliamente aceptada para el tratamiento de una amplia gama de cánceres humanos. Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y los alcaloides de vinca (vincristina y vinblastina) actúan estabilizando o desestabilizando microtúbulos, con consecuencias catastróficas en el desarrollo de células por mitosis. Existen terapias de primera línea para diversos tipos de tumores y de segunda línea en cánceres de esófago, vejiga, pulmón, mama y ovario resistentes a cisplatino (taxanos). Sin embargo, debido al papel de los microtúbulos en procesos tales como el movimiento celular, la fagocitosis y el transporte axonal, con estos agentes frecuentemente se observan determinadas toxicidades, como neuropatía periférica. El desarrollo por mitosis es un requisito de todas las células proliferativas y, por tanto, las terapias de cáncer basadas en la mitosis son generalmente aplicables a una amplia gama de tipos tumorales. Diversas proteína-quinasa desempeñan papeles clave en la organización del ciclo celular y algunas de ellas ya son sometidas a terapias selectivas en el campo de la oncología, incluyendo Cdk-2 y Aurora-A. La fidelidad de la mitosis es de suma importancia y en las células normales existen diversos "puntos de control" para mantener la integridad cromosómica durante el ciclo celular.

El punto de control de huso mitótico (*spindle assembly checkpoint* - SAC) es necesario específicamente para una segregación cromosómica apropiada en las dos células hijas durante la división celular. Asegura que las cromátidas hermanas alineadas en la placa ecuatorial no se separan antes de la unión bipolar de todos los cromosomas duplicados con el huso mitótico (analizado en Musacchio A. y Salmon D. Nat Rev Mol Cell Biol, Mayo; 8(5): 379-93, 2007).

Incluso un único cromosoma desalineado es suficiente para disparar la señal SAC, se trata de una vía estrictamente regulada que finalmente conduce a la inhibición de la anafase, que promueve la poliubiquitinación mediada por el complejo/ciclosoma (APC/C) y la degradación de los dos componentes mitóticos clave: ciclina B1 y securina. La securina se requiere específicamente para la transición de la separación de cromátidas hermanas y la anafase. En cambio, la ciclina B1 inactiva la quinasa mitótica patrón CDK1 que promueve la salida mitótica (analizado en Musacchio A. y Salmon D. Nat Rev Mol Cell Biol, Mayo; 8(5): 379-93, 2007).

Ya se ha identificado un gran grupo de proteínas que desempeñan un papel en funciones SAC: la quinasa MPS1 (huso monopolar 1) humana (también conocida como TTK) desempeña sin duda alguna un papel principal. La MPS1 es una quinasa doble de tirosina y serina/treonina altamente conservada desde en la levadura hasta los mamíferos. El genoma humano sólo codifica un miembro de la familia de genes MPS1, que no tiene grandes similitudes de secuencia con otras proteína quinasa.

La MPS1 es una enzima de regulación del ciclo celular que está sobre-regulada y activada en la mitosis por fosforilación (Stucke VM, y col., Embo J. 21 (7):1723, 002).

En *Saccharomyces cerevisiae*, la MPS1 controla la duplicación del cuerpo polo-huso (Winey M. y col., J. Cell Biol 114:745, 1991), el huso mitótico (Jones, M.H. y col., Curr. Biol. 15: 160, 2005) y el punto de control de huso mitótico (Weiss y Winey, J. Cell. Biol 132:111, 1996). En cambio, en eucariotas superiores, la actividad de la quinasa MPS1 interviene principalmente en la regulación y las funciones del SAC (Jelluma, N. y col., Cell 132: 233, 2008).

Experimentos de interferencia de ARN indican que la ausencia de MPS1 compromete las funciones del SAC: la longitud mitótica se reduce y las células se dividen rápidamente sin alineamiento de placa ecuatorial, lo que finalmente provoca una aneuploidía aberrante, catástrofe mitótica que ya no es compatible con la supervivencia celular (Jelluma N. y col., Cell 132: 233, 2008; Tighe A. y col., J Cell Biol 2008; Jelluma N. y col., Plos ONE 3 (6): e2415, 2008). Además, para respaldar estos resultados se ha descrito un inhibidor de MPS1 competidor de ATP de moléculas pequeñas y, a pesar de que su perfil de selectividad no está bien definido, se ha demostrado que puede inactivar funciones del SAC, inactivar el arresto mitótico mediando por nocodazol y taxol y promover la muerte celular principalmente en líneas celulares cancerígenas (Schmidt y col., EMBO Rep, 6(9): 866, 2005).

A pesar de que la mayor parte de los tumores son aneuploides, nunca se ha encontrado una mutación de MPS1 en cáncer. En su lugar, se ha encontrado una sobre-regulación en una serie de tumores de diferentes orígenes, como cáncer de vejiga, anaplásico de tiroides, de mama y de próstata (Yuan B. y col., Clin Cancer Res, 12(4): 1121, 2006). Además, se ha encontrado en la firma de los 25 genes principales sobreexpresados en CIN y tumores

aneuploides que predicen el resultado clínico en cáncer de mama y pulmón, meduloblastoma, glioma, mesotelioma y linfoma (Carter SL y col., Nat Genet. 38 (9): 1043, 2006). Por último es altamente elevado en tumores metastásicos y se ha comprobado que se sobreexpresa en cánceres de mama mutados en p53 (Bertheau P. y col., Plos Med 4(3):e90, 2007).

- 5 Junto con el hecho de que también se ha comprobado una sobre-regulación de otros componentes del SAC, como MAD2, BUBR1 o BUB1, en diferentes tumores (deCarcer G. y col., Curr Med Chem 14(9): 969, 2007), parece que las funciones del SAC podrían ser necesarias y esenciales para mantener que las células aneuploides altamente tumorales sean capaces de segregarse y se prevé una selectividad tumoral de inhibidores de SAC en particular para tumores altamente aneuploides, como carcinomas de colon, pulmón y mama (Kops G. J. y col., Nat. Rev Cancer, 10 5:773, 2005).

- Finalmente se ha demostrado que una inducción de aneuploidía masiva y una desregulación del SAC reducen la tumorigénesis en ratones propensos a tumores, lo que respalda la hipótesis de que la inhibición del SAC podría producir una inhibición del crecimiento tumoral (Weaver y col., Cancer Cell 11(1): 25, 2007). Por tanto, por estas razones, una atenuación farmacéutica de la función de la MPS1 podría tener un beneficio terapéutico en el 15 tratamiento de diversos cánceres.

En el documento WO 96/40042, a nombre de Pfizer Inc., se describen derivados de pirimidina bicíclicos fusionados para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

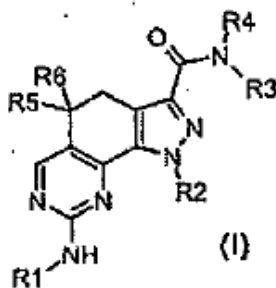
En los documentos WO 98/58926 y WO 98/28281, ambos a nombre de Celltech Therapeutics Ltd., también se describen derivados de pirimidina policíclicos fusionados como inhibidores de la proteína quinasa.

- 20 En los documentos WO 03/070236 y WO 03/070706, a nombre de Pharmacia Italia S.P.A. y Pharmacia Corp., respectivamente, se describen compuestos de pirazolo tricíclicos fusionados conocidos en la técnica como inhibidores de la proteína quinasa. En los documentos WO 04/104007 y WO 2008074788, a nombre de la propia solicitante, también se describen derivados de pirazolo-quinazolina que presentan actividad inhibidora de la quinasa. Ninguno de los compuestos específicos descritos y reivindicados en las mismas son objeto de la presente invención.

- 25 A pesar de estos desarrollos sigue existiendo la necesidad de agentes eficaces para dicha enfermedad.

Los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I) descritos más abajo son inhibidores de la quinasa y, por tanto, son terapéuticamente útiles como agentes antitumorales y no presentan, en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios, las desventajas arriba citadas asociadas a los fármacos antitumorales actualmente disponibles.

- 30 Así, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de pirazolo-quinazolina de fórmula (I):



donde

- R1** es un grupo arilo ortosustituido o un grupo heterocíclico o cicloalquilo (C₃-C₇);
- R2** es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alqueniilo (C₂-C₆), alquiniilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o 35 heterocídilo lineal o ramificado;
- R3** es arilo;
- R4** es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o alquilo (C₁-C₆), pudiendo este grupo estar opcionalmente ciclado junto con uno de los átomos del grupo que puede representar R3 para formar un grupo cíclico (C₄-C₇) fusionado;
- 40 **R5** y **R6** son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o están opcionalmente ciclados junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo (C₃-C₇),

siendo "arilo" un grupo carbocíclico o heteroarilo aromático que contiene de 1 a 2 unidades de anillo, fusionadas o unidas entre sí por enlaces simples, siendo aromático al menos uno de los anillos; y comprendiendo cualquier anillo heteroarilo aromático (también conocido como grupo heterociclilo aromático), si está presente, un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

5 siendo "arilo ortosustituido" un grupo arilo tal como se define más arriba unido a la fracción -NH-, estando dicho arilo siempre sustituido en posición orto, es decir, sobre el átomo de anillo adyacente al que está unido a la fracción -NH-, y que opcionalmente también está sustituido en otras posiciones libres;

10 siendo "heterocidilo" (también conocido como "heterocicloalquilo") un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, donde uno o más átomos de carbono se han sustituido por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre;

siendo "cicloalquilo(C₃-C₇)", por ello incluyendo cicloalquilo(C₄-C₇), un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros todo carbono, que puede contener uno o más enlaces dobles pero que no contiene ningún sistema de electrones π completamente conjugado;

15 siendo "alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado", por consiguiente incluyendo alquilo(C₁-C₄), cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo;

siendo "alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado" cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo;

y

20 siendo "alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado" cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo;

25 pudiendo estar los grupos arilo ortosustituidos, arilo, heterocidilo, cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₄-C₇), alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆) y alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituidos (adicionalmente) con uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: un átomo halógeno, grupos nitro, oxo (=O), ciano, alquilo(C₁-C₆), polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocidilo, cicloalquilo(C₃-C₇), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterociclilcarboniloxi, alquilidenoaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloiloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocidilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 La presente invención también proporciona métodos para sintetizar los compuestos pirazolo-quinazolina sustituidos representados por la fórmula (I), preparados mediante un proceso que consiste en transformaciones sintéticas estándar e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos.

40 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define más arriba para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas a una desregulación de la actividad de la proteína quinasa, hMPS1 (TTK), miembros de la familia PLK, proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, weel quinasa, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, familia Cdk/ciclina quinasa.

45 Dicho compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, es particularmente adecuado para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas a una desregulación de la MPS1 humana.

50 Dicho compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, es particularmente adecuado para tratar una enfermedad causada por y/o asociada a una desregulación de la actividad de la proteína quinasa seleccionada entre el grupo consistente en cáncer, enfermedades proliferativas celulares, infecciones virales, afecciones autoinmunes y neurodegenerativas.

Dicho compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, es particularmente adecuado para tratar tipos específicos de cáncer, incluyendo, de forma no limitativa: carcinomas tales como carcinoma de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de línea linfocítica, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma por trileucocitos y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de línea mieloide, incluyendo leucemias mieloides agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi, mesotelioma, tumores altamente aneuploides y tumores que sobreexpresan componentes del punto de control mitótico, como MPS1, MAD2, MAD1, BUB1, BUBR1, BUB3 y otros.

Dicho compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, es particularmente adecuado para tratar enfermedades proliferativas celulares específicas, por ejemplo hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis posoperatorias. Además, dicho compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, es particularmente adecuado para el tratamiento de la angiogénesis tumoral y la inhibición de metástasis, y para el tratamiento del rechazo en trasplantes de órganos y la enfermedad huésped contra injerto.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos anticáncer conocidos, como un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo inhibidores del COX-2), inhibidores de metaloproteasa de matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina quinasa, agentes anti-receptor de factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis (por ejemplo inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil-transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión de tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

A no ser que se especifique otra cosa, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) de por sí o a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los incluye, la presente invención comprende todos los hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

Dicho de otro modo, si se pueden obtener fácilmente a partir de los compuestos de fórmula (I) tal como se define más arriba, sus isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos y N-óxidos también son objeto de la presente invención.

Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en el que se convierte este mismo compuesto de fórmula (I) *in vivo*, por ejemplo después de administrarlo a un mamífero que lo necesite. Normalmente, sin que esto represente no obstante un ejemplo limitativo, después de la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado se puede convertir en diversos compuestos, incluyendo por ejemplo derivados más solubles, como derivados hidroxilados, que se excretan fácilmente. Por consiguiente, dependiendo de la vía metabólica correspondiente, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede ser considerado como un metabolito de los compuestos de fórmula (I).

Profármacos son cualquier compuesto unido de forma covalente que libera *in vivo* el medicamento precursor activo de acuerdo con fórmula (I).

N-óxidos son compuestos de fórmula (I) donde el nitrógeno y el oxígeno están unidos mediante un enlace dativo.

Si un compuesto de la presente invención presenta un centro estereogénico u otra forma de centro isomérico, aquí se cubren todas las formas de este o estos isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos que incluyen un centro estereogénico pueden emplearse como mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar utilizando técnicas bien conocidas para utilizar solo un

enantiómero individual. Cuando los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los isómeros trans (E) entran dentro del alcance de esta invención.

En caso de que los compuestos puedan existir en formas tautómeras, como tautómeros enol-cetona, cada forma tautómera se considera incluida dentro de esta invención, independientemente de que estén en equilibrio o predominantemente en una forma.

En la presente descripción, a no ser que se especifique otra cosa, el concepto "arilo ortosustituido", que constituye uno de los significados de R1, se refiere a cualquier grupo arilo tal como se define más abajo unido a la fracción -NH-, estando sustituido dicho arilo siempre en la posición orto, es decir, en el átomo de anillo adyacente al que está unido con la fracción -NH-, y también opcionalmente sustituido en otras posiciones libres.

El término "arilo" se refiere a grupos carbocíclicos aromáticos o heteroarilo que contienen de 1 a 2 unidades de anillo, fusionadas o unidas entre sí por enlaces simples, siendo aromático al menos uno de los anillos; y comprendiendo cualquier anillo heteroarilo aromático (también conocido como grupo heterocíclico aromático), si está presente, un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Ejemplos de grupos arilo de acuerdo con la invención son fenilo, bifenilo, α - o β -naftilo, dihidronaftilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirídilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo y similares.

El término "heterocíclico" (también conocido como "heterocicloalquilo") se refiere a un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos no limitativos de grupos heterocíclicos son pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

El término "cicloalquilo(C₃-C₇)", que incluye por consiguiente cicloalquilo(C₄-C₇), se refiere, a no ser que se indique otra cosa, a un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros todo carbono, que puede contener uno o más enlaces dobles pero que no contiene ningún sistema de electrones π completamente conjugado. Ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno.

El término "alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado", que incluye por consiguiente alquilo(C₁-C₄), se refiere cualquier grupo tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

El término "alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado" se refiere a cualquier grupo tal como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo y similares.

El término "alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado" se refiere a cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

De acuerdo con la presente invención y a no ser que se indique otra cosa, cualquiera de los grupos R1, R2, R3, R4, R5 y R6 arriba indicados puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres con uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: un átomo de hidrógeno, grupos nitro, oxo (=O), ciano, alquilo(C₁-C₆), polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocíclico, cicloalquilo(C₃-C₇), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocíclico, metilenodioxo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, heterocíclico, alquilidenoamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterocíclico, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocíclico, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocíclico, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocíclico, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocíclico, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocíclico, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocíclico, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, fosfonato y alquilsulfonilo.

En caso apropiado, cada uno de los sustituyentes arriba indicado puede estar sustituido a su vez con uno o más de los grupos anteriormente mencionados.

A este respecto, el término "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "ciano" se refiere a un residuo -CN.

El término "nitro" se refiere a un grupo -NO₂.

El concepto "alqueno o alquino" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo(C₂-C₆) lineales o ramificados arriba indicados que además tienen un enlace doble o triple. Ejemplos no limitativos de grupos alqueno o alquino de la invención son vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

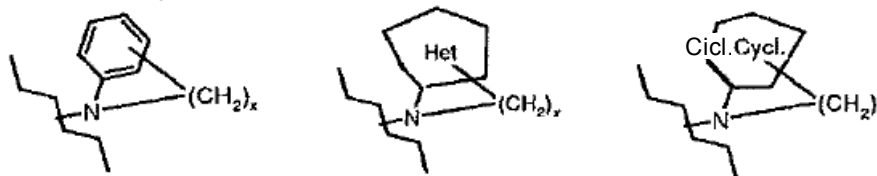
El término "polifluoroalquilo o polifluoroalcoxi" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo(C₁-C₆) o alcoxi lineales o ramificados arriba indicados que están sustituidos con uno o más átomos de flúor, por ejemplo trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

El término "alcoxi, arilo, heterociciloxi y derivados de los mismos" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo(C₁-C₆), arilo o heterocidilo arriba mencionados unidos al resto de la molécula por un átomo de oxígeno (-O-).

De todo lo arriba indicado, para los especialistas será evidente que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto, por ejemplo arilamino, se ha de interpretar como formado convencionalmente por las partes de las que se deriva, por ejemplo por un grupo amino sustituido con un arilo, siendo el arilo tal como se define más arriba.

Del mismo modo, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, heterocicilcarbonilo, heterocicilcarbonilamino, cicloalquiloalcoxicarbonilo y similares, incluye grupos donde las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo(C₃-C₇) y heterocicilo son tal como se define más arriba.

Cuando R₄ se toma junto con uno de los átomos del grupo cíclico que representa R₃, ambos forman un grupo cíclico de 4 a 7 miembros, por ejemplo:



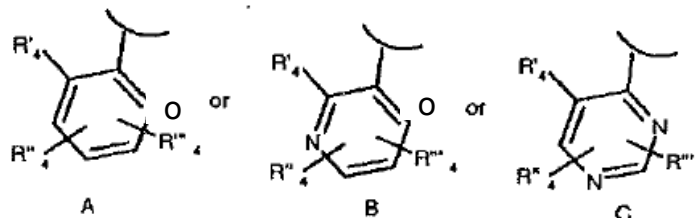
donde x es un número entero de 2 a 4 y R₃ es un grupo fenilo (arilo), heterocidilo (Het) o cicloalquilo(C₃-C₇) (Cicl.).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo los ácidos nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, fumárico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico. Preferentemente, la sal de adición de ácido de los compuestos de la invención se selecciona entre la sal clorhidrato o mesilato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también incluyen sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, en especial sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

Compuestos preferentes de fórmula (I) son aquellos compuestos donde:

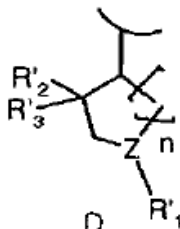
R₁ es un arilo ortosustituido de fórmula A, B o C:



donde R'₄ es un átomo halógeno, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₆), polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocidilo, cicloalquilo(C₃-C₇), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocidiloxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenoamino, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloalcoxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, fomalilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo,

5 alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxi-imino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocidilsulfonilamino, fomilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocidilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocidilaminosulfonilo, ariltío, alquiltío, fosfonato o alquifosfonato; R^{''}₄ y R^{'''}₄ son independientemente hidrógeno o tienen uno de los significados arriba indicados para R'₄.

Otros compuestos preferentes de fórmula (I) son aquellos compuestos donde R1 es un grupo heterociclilo o cicloalquilo(C₅-C₇) de fórmula D:



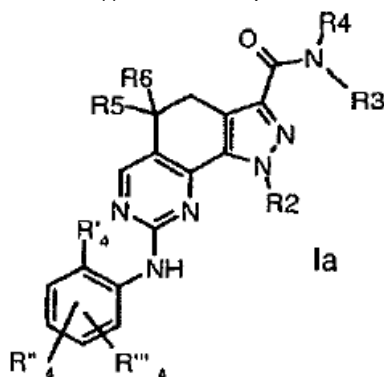
10 donde Z es un átomo de carbono o nitrógeno, n es 1, 2 o 3; R₁ es un átomo de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), plofluoroalquilo, plofluoroalcoxi, alquenoilo, alquinoilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocidilo, cicloalquilo(C₃-C₇), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metileno-dioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquenoilo, heterocidilcarbonilo, alquilidenoaminoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo-oxycarbonilo, heterocidiloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocidilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocidilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocidilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxi-imino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocidilsulfonilamino, fomilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocidilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocidilaminosulfonilo, ariltío, alquiltío, fosfonato o alquifosfonato; y R₂ y R₃ son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₃) opcionalmente ciclado junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo ciclopropilo.

15

20

Está previsto que entre los corchetes en el grupo de fórmula D pueda haber uno o más carbonos o heteroátomos.

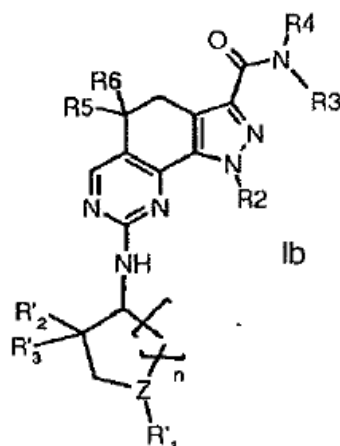
Otra clase preferente de compuestos de fórmula (I) son los compuestos fórmula (Ia):



25 donde R₄, R^{''}₄ y R^{'''}₄ tienen el significado arriba definido;
 R₂ es un grupo alquilo(C₁-C₆) o alquenoilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;
 R₃ es un grupo arilo opcionalmente sustituido;
 R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) que puede estar opcionalmente ciclado junto con uno de los átomos del grupo que representa R₃ para formar un grupo cíclico(C₄-C₇) fusionado; y
 R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido,

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra clase preferente de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (Ib):



donde Z es un átomo de carbono o nitrógeno, n es 1 o 2; R₁ tiene el significado arriba definido y

R₂ y R₃ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₂);

R₂ es un grupo alquilo(C₁-C₆) o alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

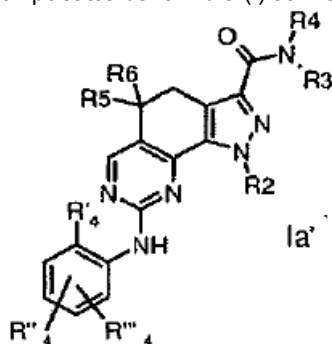
5 R₃ es un grupo arilo opcionalmente sustituido;

R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) que puede estar opcionalmente ciclado junto con uno de los átomos del grupo arilo que representa R₃ para formar un grupo cíclico(C₄-C₇) fusionado; y

R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Otra clase particularmente preferente de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (Ia'):



donde R₄, R_{''4} y R_{'''4} tienen el significado arriba definido;

R₂ es un grupo alquilo(C₁-C₆) o alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

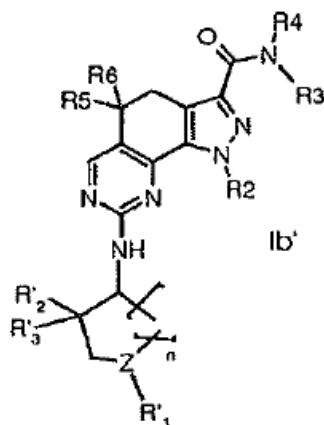
R₃ tiene el significado arriba definido;

15 R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) que puede estar opcionalmente ciclado junto con uno de los átomos del grupo que representa R₃ para formar un grupo cíclico(C₄-C₇) fusionado; y

R₅ y R₆ son un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra clase particularmente preferente de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (Ib'):



donde Z es un átomo de carbono o nitrógeno, n es 1 o 2; R₁ tiene el significado arriba definido; R₂ y R₃ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆);

R₂ es un grupo alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₂-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

5 R₃ es un grupo arilo opcionalmente sustituido;

R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) que puede estar opcionalmente ciclado junto con uno de los átomos del grupo arilo que representa R₃ para formar un grupo cíclico (C₄-C₇) fusionado; y

R₅ y R₆ son un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Compuestos de fórmula (I) específicos preferentes son los compuestos enumerados a continuación o sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 1) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 2) N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 15 3) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 4) 8-[(4-carbamoil-2-metilfenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 20 5) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 6) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 25 7) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 8) N-(2,6-dietilfenil)-8-{{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 9) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 30 10) 4-{{3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino}-3-metoxibenzoato de terc-butilo;
- 11) ácido 4-{{3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino}-3-metoxibenzoico;
- 35 12) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 13) 8-[(4-carbamoil-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 14) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 40 15) 1-metil-8-{{4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}-N-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 16) N-(2-etilfenil)-1-metil-8-{{4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 45 17) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-nitrofenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;

- 18) N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}amino)-18) 1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 19) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil]-amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 5 20) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 21) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 10 22) N-(2-etilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 23) N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 24) 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 15 25) 3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)-N-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-amina;
- 26) N-(2,6-dimetilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 20 27) N-(2-etil-6-metilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 28) 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(2-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 29) N-1,3-benzotiazol-5-il-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 25 30) N-(2-cloro-6-metilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 31) N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 30 32) N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[(2-idroxi-etil)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 33) 8-[[2-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 34) 8-[[2-ciano-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 35 35) 8-[(2-clorofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 36) 8-[(4-bromo-2-cianofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 37) 8-[(2-bromofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 40 38) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 39) N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(3-pirrolidin-1-ilazetidid-1-il)carbonil]fenil}-amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 40) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidid-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 45 41) N-(2,6-dimetilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 42) N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 43) N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(2-metoxietil)amino]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 50 44) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 45) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-yodofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 46) N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil}-amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 55 47) N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 48) 8-[(5-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 49) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 60 50) N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[4-(2-idroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 51) N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;

- 52) N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 53) 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5 54) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida, clorhidrato;
- 55) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-(etenilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 10 56) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-[[2-(metilamino)etil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 57) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 58) 8-[[1-acetilpiperidin-4-il]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 15 59) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 60) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 20 61) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 62) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 63) 8-[[1-acriolilpiperidin-4-il]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 25 64) 8-[[1-bencilpiperidin-4-il]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 65) 8-({1-[(3-cloropropil)sulfonil]piperidin-4-il}amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 30 66) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(N-metil-beta-alanil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 67) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-(N,N-dimetil-beta-alanil)piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 68) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-etilpiperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 35 69) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-[[3-(metilamino)propil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida, clorhidrato;
- 70) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 71) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 40 72) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[(2-piperidin-1-iletil)sulfonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 73) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[(2-morfolin-4-iletil)sulfonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 45 74) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[(2-pirrolidin-1-iletil)sulfonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 75) 8-({1-[(2-aminoetil)sulfonil]piperidin-4-il}amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 76) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 50 77) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 78) 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino)-3-metilbenzoato de terc-butilo;
- 55 79) N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 80) 8-({1-[(3-clorometil)sulfonil]piperidin-4-il}amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 81) 8-[(4-amino-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 60 82) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]amino]fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 83) ácido 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino)-3-metilbenzoico;

- 84) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metilfenil]-amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 85) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-2-metilfenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 5 86) trifluoroacetato de N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[4-(dimetilamino)butanoil]amino]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 87) 8-[[4-bromo-2-clorofenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 10 88) 8-[[2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 89) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[2-metil-4-[[2R]-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 90) 8-[[2-cloro-4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 15 91) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[2-metil-4-[[4-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 92) 8-[[2-cloro-4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 20 93) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[4-hidroxiciclohexil]amino]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 94) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-[[3-piperidin-1-ilpropanoil]amino]fenil]-amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 95) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[2-metil-4-[[4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 25 96) 8-[[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-2-metoxifenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 97) 8-[[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil]-2-metoxifenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 30 98) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 99) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 100) 4-[[3-[[2,6-dietilfenil]carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il]amino]-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 35 101) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[3,3-dimetil-1-[[2-(metilamino)etil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 102) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-[[2,2,2-trifluoroetil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 40 103) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-[[trifluorometil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 104) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 105) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-(1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 45 106) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 107) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-(dimetilsulfamoil)piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 50 108) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-[[1-metil-1H-imidazol-4-il]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 109) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 110) 8-[[1-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 55 111) clorhidrato de 8-[[1-[[4-aminofenil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 112) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-[[2-hidroxietyl]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 113) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-[[2-metoxietil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 60 114) 8-[[trans-4-aminociclohexil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 115) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-[[2-(etilamino)etil]sulfonil]piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;

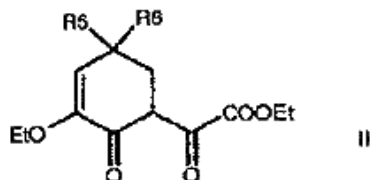
- 116) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[(5-metilisoxazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 117) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 5 118) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-(pirimidin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 119) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-(1H-pirrol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 10 120) N-(2,6-dietilfenil)-8-{{1-(1H-imidazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 121) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 122) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-(piridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 15 123) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 124) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-(tiofen-3-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 20 125) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-(piridin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 126) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-(1H-pirrol-3-ilcarbonil)piperidin-4-il}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 127) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{trans-4-({[2-(metilamino)etil]sulfonil}amino)-ciclohexil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida; y
- 25 128) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-formil-2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida.

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

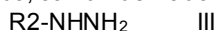
30 La presente invención también proporciona procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como se define más arriba.

Así, un proceso de la presente invención comprende:

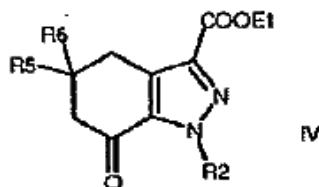
paso A1) someter a reacción un compuesto de fórmula (II):



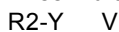
35 donde R5 y R6 tienen el significado arriba definido, con un derivado de hidrazina de fórmula (III):



donde R2 tiene el significado arriba definido, en presencia de ácido acético, y en caso necesario alquilar un compuesto resultante de fórmula (IV):



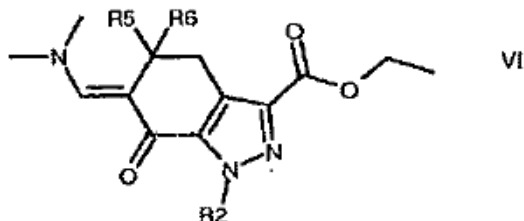
40 donde R5 y R6 tienen el significado arriba definido y R2 es hidrógeno, con un compuesto de fórmula (V):



donde Y es un grupo saliente adecuado, como mesilo, tosilo, un átomo halógeno, y R2 tiene el significado arriba definido pero no es un átomo de hidrógeno;

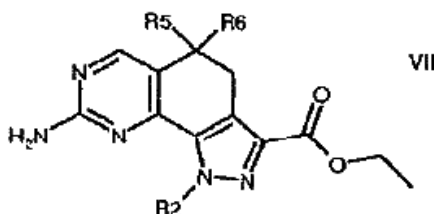
paso A2) someter a reacción el compuesto resultante de fórmula (IV) tal como se define más arriba, en caso necesario después de la alquilación, con di-terc-butilacetato de dimetilformamida o diisopropilacetato de dimetilformamida;

paso A3) someter a reacción el compuesto resultante de fórmula (VI)

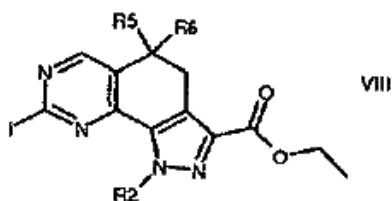


5 donde R2, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, de acuerdo con uno cualquiera de los pasos alternativos (paso A3a) o (paso A3b):

paso A3a) con guanidina o una sal de la misma, y sustituir el grupo amino del compuesto resultante de fórmula (VII):

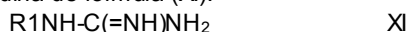


10 donde R2, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, por yodo, sometiendo a reacción con isoamilonitrilo y diyodometano o yoduro de cesio, en presencia de yodo y CuI, y someter a reacción el derivado de yodo resultante de fórmula (VIII):



15 donde R1, R2, R5 y R6 tienen el significado arriba descrito, con un compuesto de fórmula R1-NH₂ (IX), teniendo R1 el significado arriba definido;

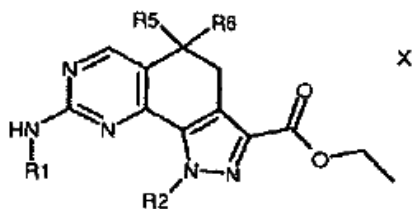
paso A3b) o con un derivado de guanidina de fórmula (XI):



donde R1 tiene el significado arriba definido;

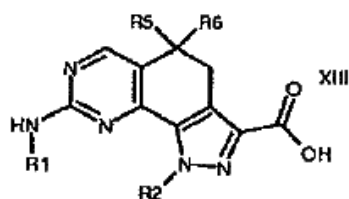
paso A4) hidrolizar el compuesto resultante de fórmula (X):

20



donde R1, R2, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, en condiciones ácidas o básicas;

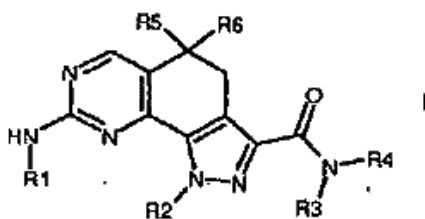
paso A5) someter a reacción el compuesto resultante de fórmula (XIII) o la sal correspondiente:



donde R1, R2, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, con una amina de fórmula (XIV):



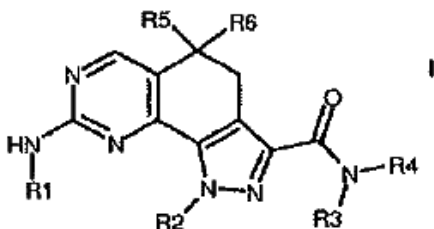
- 5 donde R3 y R4 tienen el significado arriba definido, en presencia de los agentes de condensación adecuados, para obtener un compuesto de fórmula (I):



donde R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, y opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) diferente y, si así se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en el compuesto libre (I).

- 10 Otro proceso de la presente invención comprende:

paso A4a1) someter a reacción un compuesto de fórmula (X) tal como se define más arriba con una amina de fórmula (IX) tal como se define más arriba, en presencia de una base fuerte, para obtener un compuesto de fórmula (I):

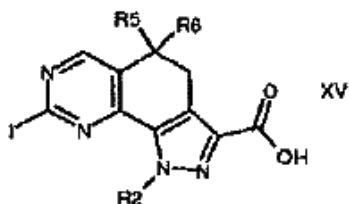


- 15 donde R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, y opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) diferente y, si así se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en el compuesto libre (I).

Otro proceso de la presente invención comprende:

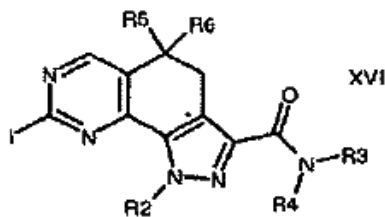
paso B1) hidrolizar un compuesto de (VIII) tal como se define más arriba en condiciones ácidas o básicas;

- 20 **paso B2)** someter a reacción el compuesto resultante de fórmula (XV) o la sal correspondiente:



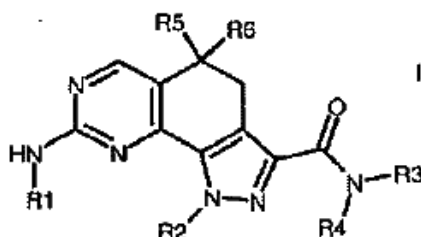
donde R2, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, con una amina de fórmula (XIV) tal como se define más arriba, en presencia de los agentes de condensación adecuados;

paso B3) someter a reacción el compuesto resultante de fórmula (XVI):



donde R2, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, con una amina de fórmula (IX) tal como se define más arriba, para obtener un compuesto de fórmula (I):

5

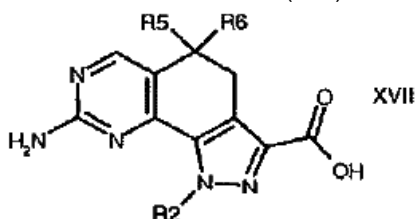


donde R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, y opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) diferente y, si así se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en el compuesto libre (I).

10 Otro proceso de la presente invención comprende:

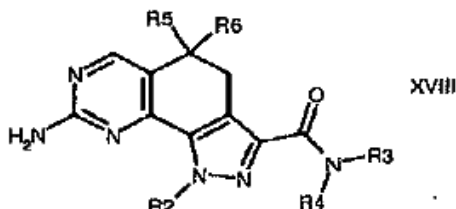
O bien **paso C1)** hidrolizar un compuesto de fórmula (VII) tal como se define más arriba en condiciones ácidas o básicas y

paso C2) someter a reacción el compuesto resultante de fórmula (XVII) o su sal correspondiente:



15 donde R2, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, con una amina de fórmula (XIV) tal como se define más arriba, en presencia de los agentes de condensación adecuados;

o bien **paso C1a)** someter a reacción un compuesto de fórmula (VII) tal como se define más arriba con una amina de fórmula (IX) tal como se define más arriba, en presencia de una base fuerte, para obtener un compuesto de fórmula (XVIII):



20

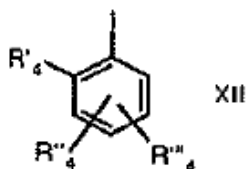
donde R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido;

paso C3) someter a reacción el compuesto de fórmula (XVIII) tal como se define más arriba con isoamilonitrito y diyodometano o yoduro de cesio, en presencia de yodo y CuI;

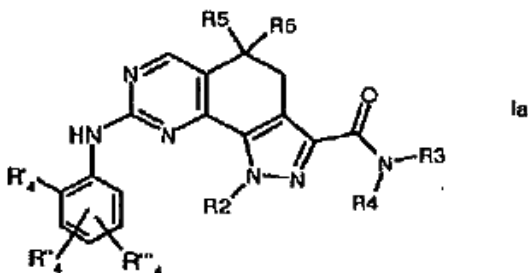
paso C4) convertir el compuesto resultante de fórmula (XVI) tal como se define más arriba en un compuesto deseado de fórmula (I) tal como se define más arriba procediendo tal como se describe más arriba en el **paso B3)**.

Otro proceso de la presente invención comprende:

5 **paso D1)** someter a reacción un compuesto de (XVIII) tal como se define más arriba con un compuesto de fórmula (XII):



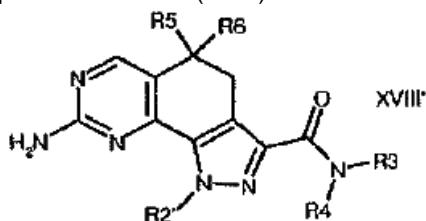
donde R'₄, R''₄ y R'''₄ tienen el significado arriba definido, para obtener un compuesto de fórmula (Ia):



10 donde R'₄, R''₄ y R'''₄, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, y opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (Ia) en otro compuesto de fórmula (Ia) diferente y, si así se desea, convertir un compuesto de fórmula (Ia) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en el compuesto libre (Ia).

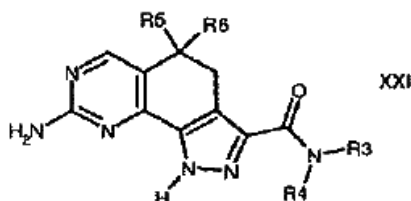
Otro proceso de la presente invención comprende:

paso E1) someter a reacción un compuesto de fórmula (XVIII')



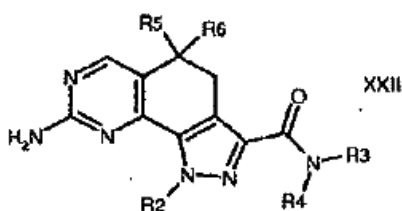
15 donde R₂' es un grupo tritilo y R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, bajo condiciones ácidas;

paso E2) someter a reacción el compuesto resultante de fórmula (XXI):



20 donde R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, con un compuesto de fórmula (V) tal como se define más arriba o con un alcohol de fórmula R₂-OH (XXXII), donde R₂ tiene el significado arriba definido pero no es un átomo de hidrógeno; y

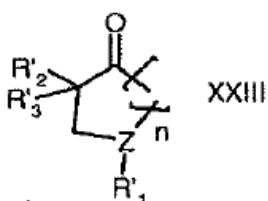
paso E3) convertir el compuesto resultante de fórmula (XXII):



donde R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido y R2 tiene el significado arriba definido pero no es un átomo de hidrógeno, en un compuesto deseado de fórmula (I) tal como se define más arriba procediendo de un modo análogo al descrito más arriba en el **paso D1)**, **paso C3)** y **paso C4)** o más abajo en el **paso F1)**.

5 Otro proceso de la presente invención comprende:

paso F1) someter a reacción un compuesto de fórmula (XVIII) tal como se define más arriba con un compuesto de fórmula (XXIII):



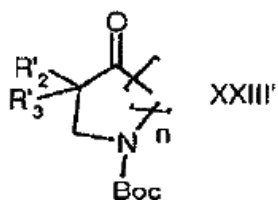
10 donde n, Z, R'1, R'2 y R'3 tienen el significado arriba definido, en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio [NaBH(OAc)₃] y ácido trifluoroacético, para obtener un compuesto de fórmula (Ib), donde Z, n, R'1, R'2, R'3, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, y opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (Ib) en otro compuesto de fórmula (Ib) diferente y, si así se desea, convertir un compuesto de fórmula (Ib) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en el compuesto libre (Ib).

Otro proceso de la presente invención comprende:

15 **paso G1)** someter a reacción un compuesto de fórmula (VII) tal como se define más arriba con un compuesto de fórmula (XII) tal como se define más arriba, y convertir el compuesto resultante de fórmula (X), donde R1 es un arilo ortosustituido, en un compuesto deseado de fórmula (Ia) tal como se define más arriba procediendo de un modo análogo al descrito más arriba en el **paso A4)** y el **paso A5)**.

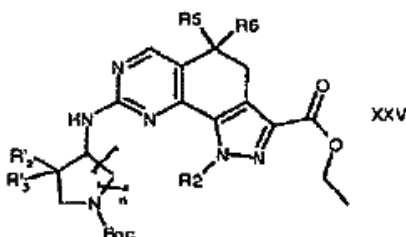
Otro proceso de la presente invención comprende:

20 **paso H1)** someter a reacción un compuesto de fórmula (VII) tal como se define más arriba con un compuesto de fórmula (XXIII')



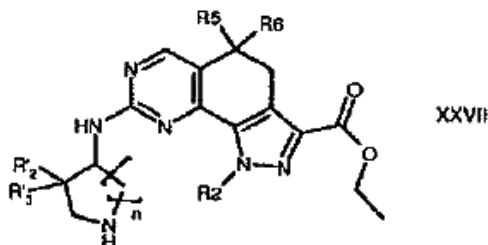
donde n, R'2 y R'3 tienen el significado arriba definido y Boc es un grupo terc-butoxicarbonilo, bajo condiciones análogas a las descritas más arriba en el **paso F1)**; y

25 **paso H2)** someter a reacción, si así se requiere o desea, el compuesto resultante de fórmula (XXV):



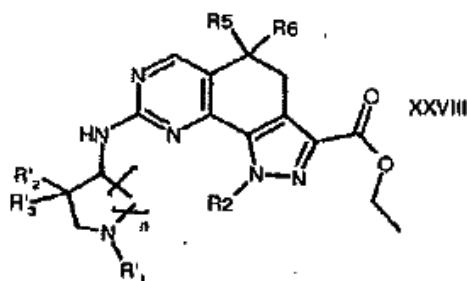
donde n, R₂, R₃, R2, R5, R6 y Boc tienen el significado definido, en condiciones ácidas;

paso H3) someter a reacción el compuesto resultante de fórmula (XXVII):



5 donde n, R₂, R₃, R2, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, con un compuesto de fórmula R₁Y (XXVI), en la que Y tiene el significado arriba definido y R₁ tiene el significado arriba definido pero no es un átomo de hidrógeno, y

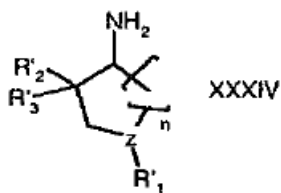
paso H4) convertir el compuesto resultante de fórmula (XXVIII):



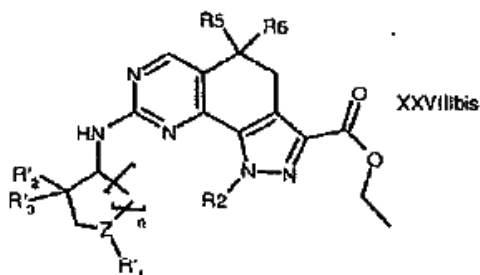
10 donde n, R₁, R₂, R₃, R2, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, en un compuesto deseado de fórmula (Ib) tal como se define más arriba procediendo de modo análogo al descrito más arriba en el **paso A4)** y el **paso A5)**.

Otro proceso de la presente invención comprende:

paso I1) someter a reacción un compuesto de fórmula (VIII) tal como se define más arriba con un compuesto de fórmula (XXXIV):



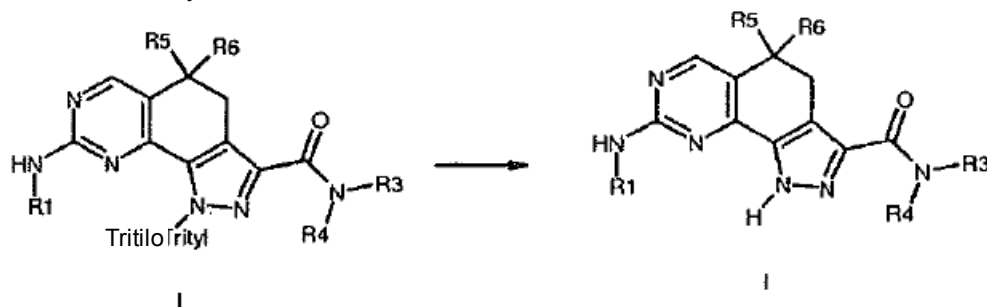
15 donde n, Z, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado arriba definido, y convertir el compuesto resultante de fórmula (XXVIIIbis):



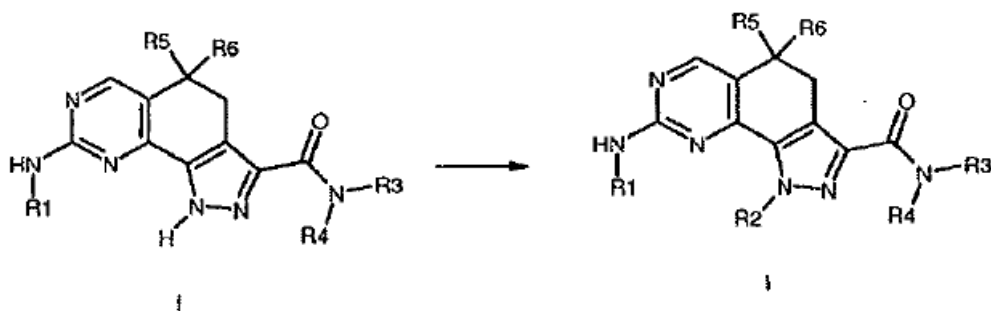
donde n, R₁, R₂, R₃, R2, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, en un compuesto deseado de fórmula (Ib) tal como se define más arriba procediendo de modo análogo al descrito más arriba en el **paso A4)** y el **paso A5)**.

Tal como se menciona más arriba, los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) preparados de acuerdo con el proceso objeto de la invención se pueden convertir convenientemente en otros compuestos de fórmulas (I), (Ia) o (Ib) procediendo de acuerdo con condiciones de síntesis bien conocidas. A continuación, se dan ejemplos de conversiones posibles.

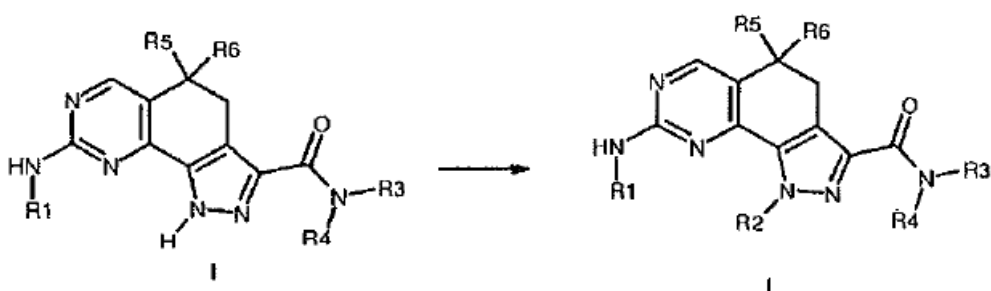
- 5 **Conv. a)** Conversión de un compuesto de fórmula (I), donde R2 es tritilo y R1, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un átomo de hidrógeno y R1, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, bajo condiciones ácidas:



- 10 **Conv. b)** Conversión de un compuesto de fórmula (I), donde R2 es un átomo de hidrógeno y R1, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (I) donde R2 tiene el significado arriba definido pero no es átomo de hidrógeno y R1, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, mediante reacción con un compuesto de fórmula (V) tal como se define más arriba:



- 15 **Conv. c)** Conversión de un compuesto de fórmula (I), donde R2 es un átomo de hidrógeno y R1, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (I) donde R2 tiene el significado arriba definido pero no es un átomo de hidrógeno y R1, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, mediante reacción con un alcohol de fórmula R2-OH (XXXII) tal como se define más arriba:



- 20 **Conv. d)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ia) tal como se define más arriba, donde R'4, R''4 o R'''4 son Br y R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R'4, R''4 o R'''4 son un grupo de fórmula -NR7R8, siendo R7 y R8, en cada caso independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C6), opcionalmente sustituido, polifluoroalquilo, alquenilo, alquínilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocídilo, cicloalquilo (C3-C7), alquilamino, arilamino o heterocídilamino que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo morfolino, pirrolidino, pirrolidin-1-ilmetilpirrolidino, dimetilamino-pirrolidino, 4-pirrolidinopiperidino, piperidino, dimetilaminopiperidino, piperazino, N-metilpiperazino, 2-hidroxietilpiperazino, o 4-metil-1,4-diazepano; mediante tratamiento con una amina de fórmula R7R8-NH (XIV'), donde R7 y R8 tienen el significado arriba definido.
- 25

Conv. e) Conversión de un compuesto de fórmula (Ia) tal como se define más arriba, donde R⁴, R⁴ o R⁴ son NO₂ y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R⁴, R⁴ o R⁴ son un grupo amino por reducción utilizando métodos convencionales.

5 **Conv. f)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ia), donde R⁴, R⁴ o R⁴ son NH₂ y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R⁴, R⁴ o R⁴ son un grupo -NHCOR₉, siendo R₉ un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, polifluoroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo (C₃-C₆), alquilamino, arilamino o heterocidilamino, y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, mediante tratamiento con un compuesto de fórmula R₉-COOH (XX), donde R₉ tiene el significado arriba definido, en presencia de los agentes de condensación adecuados.

10 **Conv. g)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ia), donde R⁴, R⁴ o R⁴ son un grupo t-butoxicarbonilo y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, en condiciones ácidas, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R⁴, R⁴ o R⁴ son -COOH, y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido.

15 **Conv. h)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ia), donde R⁴, R⁴ o R⁴ son COOH y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R⁴, R⁴ o R⁴ son un grupo -CONR₇R₈, y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, mediante tratamiento con una amina de fórmula (XIV) tal como se define más arriba, en presencia de los agentes de condensación adecuados.

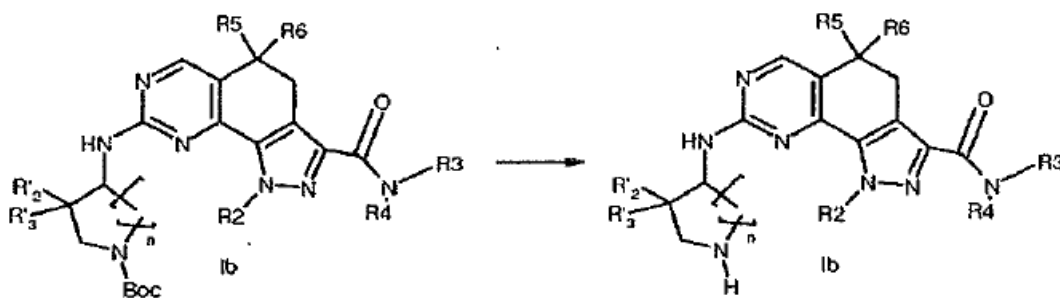
Conv. i) Conversión de un compuesto de fórmula (Ia), donde R⁴, R⁴ o R⁴ son Br y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R⁴, R⁴ o R⁴ son yodo, y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, mediante tratamiento con CuI, I₂ y NaI.

20 **Conv. j)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ia), donde R⁴, R⁴ o R⁴ son CH₂OH y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R⁴, R⁴ o R⁴ son CHO, y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, mediante oxidación, por ejemplo con MnO₂.

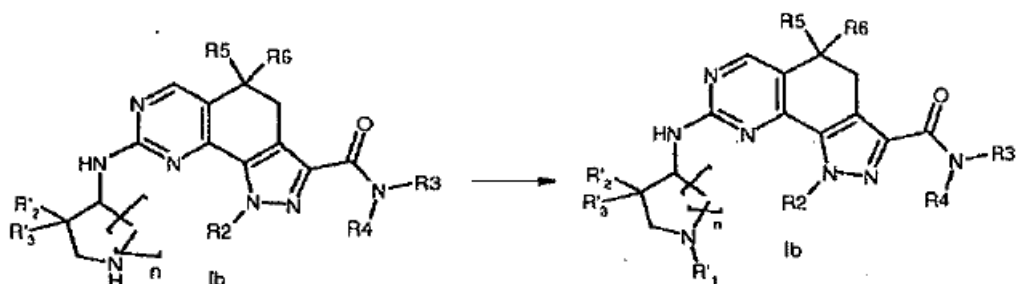
25 **Conv. m)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ia), donde R⁴, R⁴ o R⁴ son CHO y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R⁴, R⁴ o R⁴ son CH₂NR₇R₈, y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, mediante aminación reductora con una amina de fórmula (XIV) tal como se define más arriba.

30 **Conv. n)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ia), donde R⁴, R⁴ o R⁴ son NH₂ y R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ia) donde R⁴, R⁴ o R⁴ son NR₇R₈, y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen el significado arriba definido, mediante aminación reductora con un compuesto de fórmula R₇COR₈ (XXXII), en la que R₇ y R₈ tienen el significado arriba definido.

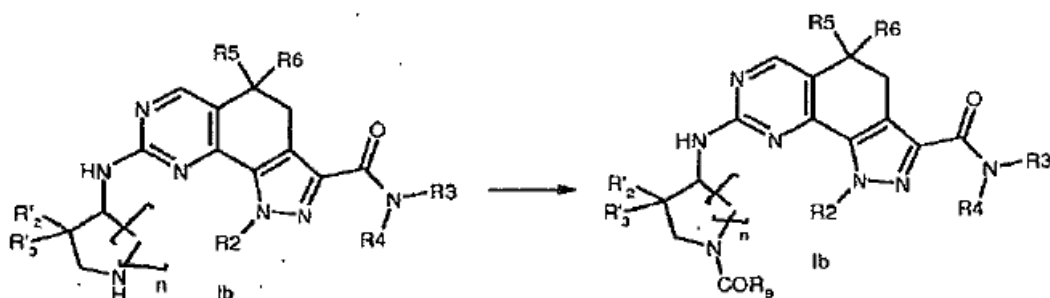
Conv. o) Conversión de un compuesto de fórmula (Ib), donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es un grupo t-butoxicarbonilo y R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, en condiciones ácidas, en un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de hidrógeno y R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido:



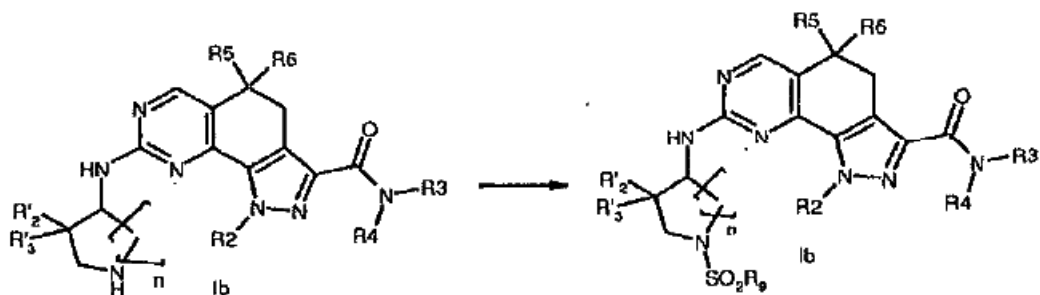
Conv. p) Conversión de un compuesto de fórmula (Ib), donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, mediante reacción con un compuesto de fórmula (XXVI) tal como se define más arriba, en un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno, y R₁, R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido:



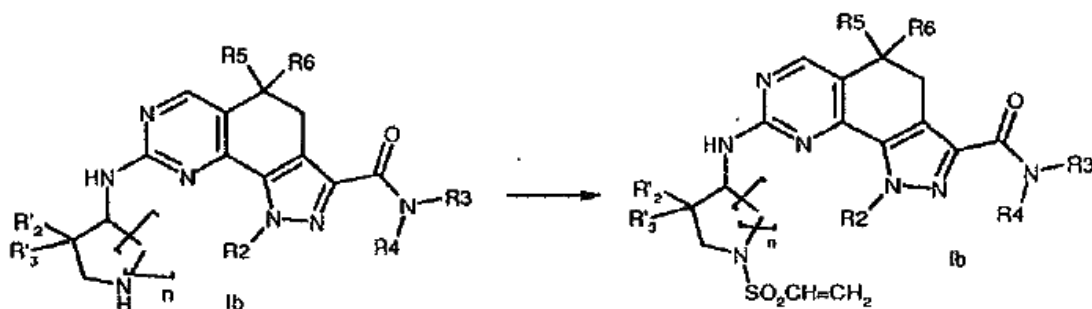
5 **Conv. q)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ib), donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, mediante reacción con un compuesto de fórmula (XX) tal como se define más arriba, en un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es -COR₉, teniendo R₉ el significado arriba definido, y R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido:



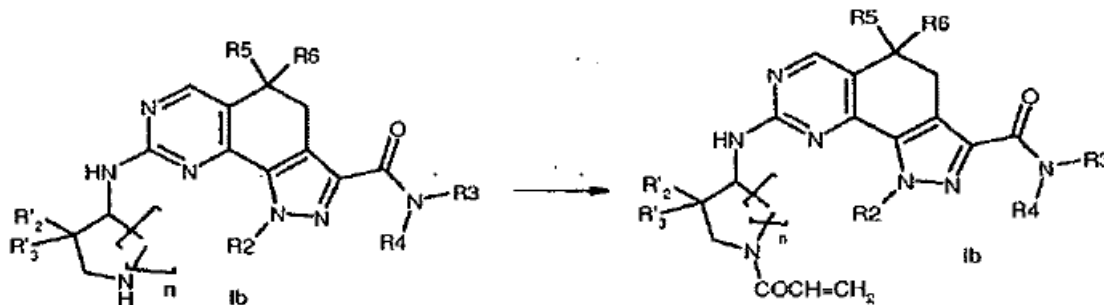
10 **Conv. r)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ib), donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, mediante reacción con un compuesto de fórmula R₉-SO₂Cl (XIX), donde R₉ tiene el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es R₉-SO₂, y R₉, R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido:



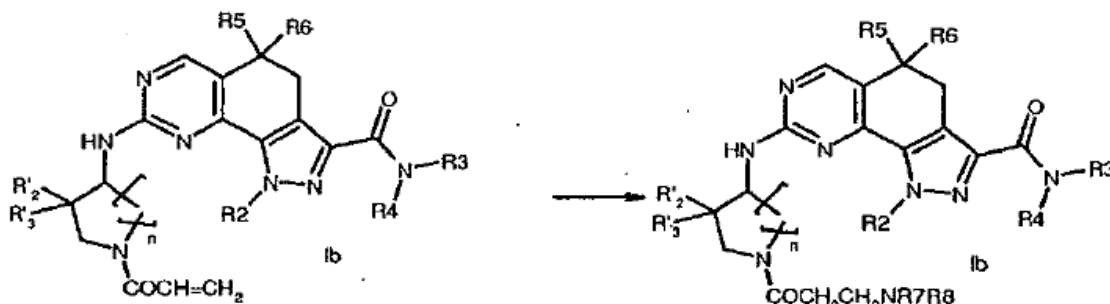
15 **Conv. s)** Conversión de un compuesto de fórmula (Ib), donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido, mediante reacción con un compuesto de fórmula ClCH₂CH₂SO₂Cl, en un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es -SO₂CH=CH₂, y R₂, R₃, n, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado arriba definido:



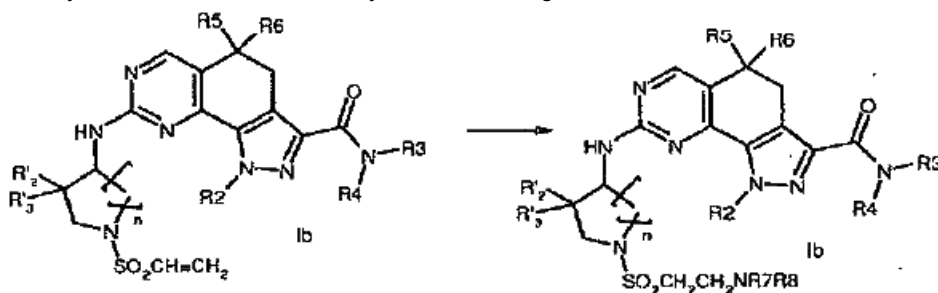
Conv. t) Conversión de un compuesto de fórmula (Ib), donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂, R₃, n, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, mediante reacción con un compuesto de fórmula BrCH₂CH₂COCl, en un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es -COCH=CH₂, y R₂, R₃, n, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido:



Conv. u) Conversión de un compuesto de fórmula (Ib), donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es -COCH=CH₂ y R₂, R₃, n, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, mediante reacción con un compuesto de fórmula R₇R₈NH (XXX), donde R₇ y R₈ tienen el significado arriba definido, en un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es -COCH₂CH₂NR₇R₈, y R₂, R₃, n, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido:



Conv. v) Conversión de un compuesto de fórmula (Ib), donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es -SO₂CH=CH₂ y R₂, R₃, n, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, mediante reacción con un compuesto de fórmula (XXX) tal como se define más arriba, en un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno, R₁ es -SO₂CH₂CH₂NR₇R₈, y R₂, R₃, n, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido:



Todos los procesos arriba indicados, en cualquiera de las variantes arriba mencionadas, son procesos de analogía que se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos bajo condiciones adecuadas conocidas en la técnica.

20 De acuerdo con el paso (**paso A1**) del proceso, un compuesto de fórmula (II) se somete a reacción con el derivado de hidrazina de fórmula (III) en presencia de ácido acético para obtener un compuesto de fórmula (IV). La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente.

Si así se desea y requiere, el compuesto de fórmula (IV) donde R₂ es un átomo de hidrógeno se puede convertir en un compuesto de fórmula (IV) donde R₂ tiene el significado arriba definido pero no es un átomo de hidrógeno por reacción con un compuesto adecuado de fórmula (V) tal como se define más arriba. Cuando Y es un átomo halógeno, éste preferentemente es cloro, bromo o yodo, y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo didorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C.

De acuerdo con el paso (**paso A2**) del proceso, el compuesto de fórmula (IV) se somete a reacción con di-*terc*-butilacetato de dimetilformamida o diisopropilacetato de dimetilformamida, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, para obtener los compuestos de fórmula (VI) tal como se define más arriba. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 80°C. De acuerdo con el paso (**paso A3a**) del proceso, el compuesto de fórmula (VI) tal como se define más arriba se somete a reacción con guanidina o sales de guanidina para obtener un compuesto de fórmula (VII) tal como se define más arriba, mediante formación de anillos de pirimidina.

Los compuestos de fórmula (X) donde R1 representa un grupo arilo ortosustituido se pueden obtener mediante los derivados de yodo correspondientes de fórmula (VIII) que, a su vez, se preparan mediante los compuestos correspondientes de fórmula (VII) tal como se define más arriba. La preparación de los derivados de yodo de fórmula (VIII) tal como se define más arriba se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano, dietil éter o dimetoxietano, a una temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 80°C, y durante un tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 48 horas.

La conversión subsiguiente del derivado de yodo de fórmula (VIII) tal como se define más arriba en los compuestos de fórmula (X) tal como se define más arriba se puede llevar a cabo en presencia de una amina de fórmula R1-NH₂ (IX) tal como se define más arriba, en un disolvente adecuado, como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo, y en presencia de cantidades catalíticas de acetato de paladio, (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base tal como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura entre temperatura ambiente y 110°C, durante un tiempo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con el paso (**paso A3b**) del proceso, el compuesto de fórmula (VI) tal como se define más arriba se somete a reacción con derivados de guanidina de fórmula (XI) para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (X) tal como se define más arriba, mediante formación de anillos de piridina. Todas las reacciones arriba mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales. Por ejemplo, las reacciones con guanidina o con sales de la misma, como dordrato, carbonato o nitrato, o con el derivado de guanidina de fórmula (XI) tal como se define más arriba, tal como se indica en los pasos (**paso A3a**) o (**paso A3b**), se llevan a cabo en dimetilformamida, a una temperatura entre 80°C y temperatura de reflujo, eventualmente en presencia de carbonato de potasio.

De acuerdo con el paso (**paso A4**) del proceso, los compuestos de fórmula (X) se pueden convertir en los derivados de ácido carboxílico de fórmula (XIII) o en una sal correspondiente mediante condiciones de hidrólisis básica o ácida bien conocidas en la técnica.

De acuerdo con el paso (**paso A5**) del proceso, los compuestos de fórmula (XIII) tal como se define más arriba se pueden convertir en derivados carboxamido de fórmula (I) donde R3 y R4 tienen el significado arriba definido. La reacción se lleva a cabo con una amina de fórmula (XIV) tal como se define más arriba, bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como didorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también se pueden requerir cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C y durante un tiempo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas. De acuerdo con el paso (**paso A4a1**) del proceso, el compuesto de fórmula (X) se puede convertir en los derivados carboxamido de fórmula (I) donde R3 y R4 tienen el significado arriba definido. La reacción se lleva a cabo con una amina de fórmula (IX), bajo condiciones básicas, preferentemente con bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura de 0°C a 40°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con el paso (**paso B1**) del proceso, los compuestos de fórmula (VIII) tal como se define más arriba se pueden convertir en los derivados de ácido carboxílico de fórmula (XV) tal como se define más arriba o sus sales correspondientes mediante condiciones de hidrólisis básicas o ácidas bien conocidas en la técnica.

De acuerdo con el paso (**paso B2**) del proceso, los compuestos de fórmula (XV) tal como se define más arriba se pueden convertir en los derivados carboxamido de fórmula (XVI) donde R3 y R4 tienen el significado arriba definido. La reacción se lleva a cabo con una amina de fórmula (XIV) tal como se define más arriba, bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como didorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también se pueden requerir cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C y durante un tiempo entre

aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas. De acuerdo con el paso (**paso B3**) del proceso, el compuesto de fórmula (XVI) tal como se define más arriba se convierte en un compuesto de fórmula (I) donde R1, R2, R3, R4 a, R5 y R6 tienen el significado arriba definido, mediante reacción con una amina de fórmula (IX) tal como se define más arriba en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo, y en presencia de cantidades catalíticas de acetato de paladio, (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, tal como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura entre temperatura ambiente y 110°C y durante un tiempo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con el paso (**paso C1**) del proceso, los compuestos de fórmula (VII) tal como se define más arriba se pueden convertir en los derivados de ácido carboxílico de fórmula (XVII) tal como se define más arriba o sus sales correspondientes mediante condiciones de hidrólisis básicas o ácidas bien conocidas en la técnica.

De acuerdo con el paso (**paso C2**) del proceso, los compuestos de fórmula (XVII) tal como se define más arriba se pueden convertir en los derivados carboxamido de fórmula (XVIII) donde R3 y R4 tienen el significado arriba definido. La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina de fórmula (XIV) tal como se define más arriba, bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU), también se pueden requerir cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol. De acuerdo con el paso (**paso C1a**) del proceso, el compuesto de fórmula (VII) se puede convertir en los derivados carboxamido de fórmula (XVIII) donde R3 y R4 tienen el significado arriba definido. La reacción se lleva a cabo con una amina de fórmula (IX), bajo condiciones básicas, preferentemente con bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura de 0°C a 40°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con el paso (**paso C3**) del proceso, los compuestos de fórmula (XVIII) tal como se define más arriba se pueden convertir en los derivados de fórmula (XVI) donde R2, R3, R4, R5 y R6 tienen el significado arriba definido. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano, tetrahidrofurano o dietil éter, en presencia de yoduro de cesio, yoduro de cobre e isopentilnitrito, a una temperatura entre 50 y 80°C y durante un tiempo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con el paso (**paso D1**) del proceso, los compuestos de fórmula (XVIII) tal como se define más arriba se someten a reacción con los compuestos de fórmula (XII) tal como se define más arriba, de acuerdo con métodos convencionales. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente adecuado, como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo, y en presencia de un arilyodo ortosustituido de fórmula (XI), cantidades catalíticas de acetato de paladio o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₃), (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) o 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil (X-phos), y una base, tal como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura entre temperatura ambiente y 110°C y durante un tiempo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con el paso (**paso E1**) del proceso, los compuestos de fórmula (XVIII') tal como se define más arriba se someten a reacción en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano, para obtener un compuesto de fórmula (XXI) tal como se define más arriba, a una temperatura entre temperatura ambiente y 50°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas.

De acuerdo con el paso (**paso E2**) del proceso, el compuesto de fórmula (XXI) tal como se define más arriba se somete a reacción

- bien con un compuesto adecuado de fórmula (V) tal como se define más arriba, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas;
- bien con un alcohol de fórmula (XXXI) tal como se define más arriba, en presencia de di-*t*-butilazadicarboxilato y trifenilfosfina o trifenilfosfina soportada sobre resina, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas, para obtener un compuesto de fórmula (XXII) tal como se define más arriba.

De acuerdo con el paso (**paso F1**) del proceso, un compuesto de fórmula (XVIII) se somete a reacción con un compuesto de fórmula (XXIII) tal como se define más arriba, en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃) y ácido trifluoroacético, en presencia de di-*t*-butilazadicarboxilato y trifenilfosfina o trifenilfosfina

soportada sobre resina, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas, para obtener un compuesto de fórmula (Ib).

5 De acuerdo con el paso (**paso G1**) del proceso, un compuesto de fórmula (VI) tal como se define más arriba se somete a reacción con compuestos de fórmula (XII) tal como se define más arriba donde R1 representa un arilydo ortosustituido, de acuerdo con métodos convencionales. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo, y en presencia de un arilydo ortosustituido de fórmula (XII), cantidades catalíticas de acetato de paladio, (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura entre
10 temperatura ambiente y 110°C y durante un tiempo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

15 De acuerdo con el paso (**paso H1**) del proceso, un compuesto de fórmula (VII) se somete a reacción con un compuesto de fórmula (XXIII') tal como se define más arriba, en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃) y ácido trifluoroacético, en presencia de di-*t*-butilazadicarboxilato y trifenilfosfina o trifenilfosfina soportada sobre resina, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas, para obtener un compuesto de fórmula (XXV) tal como se define más arriba.

20 De acuerdo con el paso (**paso H2**) del proceso, un compuesto de fórmula (XXV) tal como se define más arriba se somete a reacción en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido clorhídrico o trifluórico, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas, para obtener un compuesto de fórmula (XXVII) tal como se define más arriba.

25 De acuerdo con el paso (**paso H3**) del proceso, un compuesto de fórmula (XXVII) tal como se define más arriba se somete a reacción con un compuesto adecuado de fórmula (XXVI) tal como se define más arriba y, cuando Y es un halógeno, preferentemente es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas, para obtener un compuesto (XXVIII) tal como se define más arriba.

30 De acuerdo con el paso (**paso I1**) del proceso, un compuesto de fórmula (VIII) se somete a reacción con un compuesto de fórmula (XXXIV) tal como se define más arriba, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano o acetonitrilo, a temperatura de reflujo y durante un tiempo entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 12 horas, para obtener un compuesto de fórmula (XXVIII) tal como se define más arriba.

35 De acuerdo con la conversión (**conv. a**) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R2 es tritilo se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) donde R2 es un átomo de hidrógeno mediante reacción en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano o dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 50°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas.

40 De acuerdo con la conversión (**conv. b**) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un átomo de hidrógeno se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) donde R2 tiene el significado arriba definido excepto un átomo de hidrógeno, mediante reacción con un compuesto adecuado de fórmula (V) tal como se define más arriba y, cuando Y es un halógeno, preferentemente es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas.

45 De acuerdo con la conversión (**conv. c**) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un átomo de hidrógeno se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) donde R2 tiene el significado arriba definido excepto un átomo de hidrógeno, mediante reacción con un alcohol de fórmula (XXXII) tal como se define más arriba, en presencia de di-*t*-butilazadicarboxilato y trifenilfosfina o trifenilfosfina soportada sobre resina, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo
50 entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas.

55 De acuerdo con la conversión (**conv. d**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es bromo, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -NR₇R₈, teniendo R₇ y R₈ el significado arriba definido, mediante tratamiento con una amina de fórmula (XIV) tal como se define más arriba, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de cantidades catalíticas de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo, y una base como as

LiN(TMS)₂, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

5 De acuerdo con la conversión (**conv. e**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es NO₂, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -NH₂ de diversos modos, de acuerdo con métodos convencionales, para reducir un grupo nitro en un grupo amino. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, ácido acético o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno, o ácido fórmico o formato de amonio y un catalizador de hidrogenación, o un metal tal como hierro o zinc, en presencia de un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, o por tratamiento de cloruro de estaño (II), a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 96 horas. El catalizador de hidrogenación es normalmente un metal, más frecuentemente paladio, que puede ser utilizado como tal o soportado sobre carbono.

15 De acuerdo con la conversión (**conv. f**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -NH₂ se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -NHCOR₉, mediante reacción con un ácido de fórmula (XX) tal como se define más arriba, bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado tal como N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también se pueden requerir cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il)otripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

25 De acuerdo con la conversión (**conv. g**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ia) donde que R'₄, R''₄ o R'''₄ es un grupo t-butiloxicarbonilo, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -COOH mediante reacción en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido clorhídrico o trifluórico, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas.

30 De acuerdo con la conversión (**conv. h**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -COOH se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -CONR₇R₈, teniendo R₇ y R₈ el significado arriba definido, mediante reacción con una amina de fórmula (XIV) tal como se define más arriba, bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también se pueden requerir cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il)otripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

40 De acuerdo con la conversión (**conv. i**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -Br, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -I, llevándose a cabo la reacción en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dietil éter dioxano o dimetoxietano, utilizando como fuente de yodo por ejemplo NaI, CuI e I₂, a una temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 180°C y durante un tiempo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 48 horas.

45 De acuerdo con la conversión (**conv. l**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es CH₂OH se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -CHO, de diversos modos, de acuerdo con métodos convencionales para oxidar un alcohol bencílico en un grupo aldehído. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano o cloroforno, en presencia de un agente oxidante adecuado, por ejemplo MnO₂, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 96 horas.

50 De acuerdo con la conversión (**conv. m**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es CHO se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ia) donde R'₄, R''₄ o R'''₄ es -CH₂NR₇R₈, de diversos modos, de acuerdo con métodos convencionales de aminación reductora. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, ácido acético, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor, por ejemplo NaBH(AcO)₃, y una amina adecuada, R₇R₈-NH (XIV'), a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la conversión (**conv. n**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ia) donde R₄, R₄ o R^{'''}₄ es NH₂ se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ia) donde R₄, R₄ o R^{'''}₄ es -NR₇R₈, de diversos modos, de acuerdo con métodos convencionales de aminación reductora. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, ácido acético, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor, por ejemplo NaBH(AcO)₃, y una cetona adecuada, por ejemplo R₇COR₈ (XXXII), a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la conversión (**conv. o**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es un grupo t-butiloxicarbonilo se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ib) donde Z es nitrógeno y R₁ es un átomo de hidrógeno mediante reacción en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido clorhídrico o trifluórico, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas.

De acuerdo con la conversión (**conv. p**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es un átomo de hidrógeno se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ tiene el significado arriba definido excepto un átomo de hidrógeno mediante reacción con un compuesto adecuado de fórmula R₁-Y (XXXI) donde R₁ tiene el significado arriba definido pero no es un átomo de hidrógeno e Y es halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas.

De acuerdo con la conversión (**conv. q**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ib) donde que Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es un átomo de hidrógeno se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es -NHCOR₉, teniendo R₉ el significado arriba definido, mediante reacción con un ácido de fórmula (XX) tal como se define más arriba, bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también se pueden requerir cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (**conv. r**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es un átomo de hidrógeno se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es SO₂R₉, teniendo R₉ el significado arriba definido, mediante reacción con un ácido de fórmula (XIX) tal como se define más arriba, bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (**conv. s**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es un átomo de hidrógeno se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es -SO₂-CH=CH₂ mediante reacción con un compuesto de fórmula ClCH₂CH₂SO₂Cl, bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (**conv. t**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es un átomo de hidrógeno se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es -CO-CH=CH₂ mediante reacción con un compuesto de fórmula BrCH₂CH₂COCl bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también se pueden requerir cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (**conv. u**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es -COCH=CH₂, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R₁ es -COCH₂CH₂NR₇R₈, teniendo R₇ y R₈ los significados arriba definidos, mediante reacción con una amina de fórmula (XXX) tal como se define más arriba, en un disolvente adecuado, como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

5 acuerdo con la conversión (**conv. v**) del proceso, un compuesto de fórmula (Ib) donde que Z es un átomo de nitrógeno y R¹ es SO₂CHCH₂, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Ib) donde Z es un átomo de nitrógeno y R¹ es -SO₂CH₂CH₂NR₇R₈, teniendo R₇ y R₈ el significado arriba definido, mediante reacción con una amina de fórmula (XXX) tal como se define más arriba, en un disolvente adecuado, como didorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C y durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

No es necesario decir que cualquiera de los productos intermedios de los procesos arriba descritos se podría convertir en un producto intermedio diferente, si así se desea y requiere, procediendo de modo análogo a cualquiera de las reacciones de conversión descritas más arriba.

10 Por todo lo arriba expuesto, para los especialistas será evidente que cualquier compuesto de fórmula (I) que porte un grupo funcional que se pueda derivar adicionalmente en otro grupo funcional, procediendo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica y por tanto conduciendo a otros compuestos de fórmula (I), se considera incluido dentro del alcance de la presente invención.

15 En cualquiera de las variantes de proceso para preparar los compuestos de fórmula (I), los materiales de partida y los demás reactivos son conocidos o se preparan fácilmente mediante métodos conocidos. Por ejemplo, mientras que el material de partida de los compuestos de fórmula (II) es comercial, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar tal como se describe en el documento WO 04/104007 arriba mencionado. Los compuestos de fórmulas (III), (V), (IX), (XI), (XIV), (XIV'), (XIX), (XX), (XXIII), (XXVI), (XXIX), (XXX), (XXXI) y (XXXII) son comerciales, otros se pueden preparar, véanse los siguientes ejemplos.

20 Por todo lo arriba expuesto, para los especialistas será evidente que al preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las variantes de proceso arriba mencionadas, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o los productos intermedios de éstos que puedan dar lugar a reacciones secundarias no deseadas han de ser protegidos adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Del mismo modo, la conversión de éstos en los compuestos libres desprotegidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Como se entenderá fácilmente, si los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con el proceso arriba descrito se obtienen como mezclas de isómeros, su separación en los isómeros individuales de fórmula (I) utilizando técnicas convencionales entra dentro del alcance de la presente invención.

30 Las técnicas convencionales para la resolución de racematos incluyen, por ejemplo, cristalización fraccionada de derivados de sales diastereoisoméricas o HPLC quiral preparatoria.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención también se pueden preparar de acuerdo con métodos de química combinatoria bien conocidos en la técnica, por ejemplo llevando a cabo las reacciones arriba mencionadas entre los diversos productos intermedios en paralelo y/o en serie y trabajando bajo condiciones de síntesis en fase sólida (SPS).

35 FARMACOLOGÍA

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

40 En terapia se pueden utilizar en el tratamiento de diversos tumores, como los anteriormente definidos, y en el tratamiento de otras enfermedades proliferativas tales como hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis posoperatorias.

La actividad inhibidora de los inhibidores de la MPS1 putativos y la potencia de los compuestos seleccionados se determinaron mediante los ensayos abajo descritos.

Las abreviaturas y abreviaciones aquí utilizadas tienen el siguiente significado:

45 Ci curio
DMSO sulfóxido de dimetilo
KDa kilodalton
microCi microcurio
Et etilo

50 Clonación, expresión y purificación de proteína MPS1 recombinante de longitud completa

Una MPS1 de longitud completa (correspondiente a los residuos 2-857 de la secuencia de longitud completa, véase Swiss-Prot número de acceso P33981) se amplificó por PCR a partir del gen de MPS1 humano de longitud completa presente en casa como el clon pGEX4t_MPS1.

La amplificación se llevó a cabo utilizando el oligonucleótido directo:

5 5'ggggacaagttgtacaaaaagcaggcttactggaagtctgtccaggggcccgaatccgaggatttaagtggcagag3' [SEQ ID N°: 1]

y el oligonucleótido inverso:

5'ggggaccactttgtacaagaagctgggttttttttcccctttttttcaaaagtcttgaggatgaag3' [SEQ ID NO: 2].

Con fines de clonación, los oligonucleótidos incluían sitios *attB* para obtener un producto de PCR flanqueado por *attB* adecuado para clonación utilizando la tecnología Gateway® (Invitrogen). Además, con fines de purificación, un cebador directo incluía un sitio de corte de proteasa. El producto de PCR resultante se clonó en el plásmido pDONR201 y después se transfirió en el vector de expresión de baculovirus modificado pVL1393GST (Invitrogen) Gateway®. La clonación se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos descritos en el manual de Gateway®.

Los baculovirus se generaron mediante cotransfección de células de insecto Sf9 con el vector de expresión y el ADN viral utilizando el *kit* de transfección BaculoGold® (Pharming). El sobrenadante viral se recuperó 5 días después y se sometió a 3 rondas de amplificación para aumentar el título viral. La proteína recombinante se produjo mediante infección de células de insecto High5. Después de 72 horas de infección a 21°C, las células se recuperaron, pelletizaron y congelaron a -80°C. Para purificar la proteína recombinante, la pella se descongeló, se resuspendió en tampón de lisis (PBS, NaCl 150 mM, glicerol 10%, CHAPS 0,1%, DTT 20 mM, proteasa e inhibidores de fosfatasa) y se sometió a lisis mediante Gaulin. El lisado se purificó por centrifugación y se cargó en una columna de afinidad GST. Después de un lavado exhaustivo, la proteína recombinante se disoció mediante una proteasa específica y se eluyó por incubación.

Para obtener una enzima completamente activada, la proteína se sometió después a autofosforilación en presencia de ATP 1 mM a 25°C durante 2 horas en tampón de quinasa (Hepes pH 7,5, 50 mM, MgCl₂ 2,5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, inhibidores de fosfatasa); después se retiró el ATP con una columna de desalinización.

25 Ensayo bioquímico de inhibidores de la actividad de la MPS1 quinasa

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

Péptidos específicos o sustratos proteicos se transfosforilizan mediante su ser-thr o tyr quinasa específica en presencia de ATP etiquetado ³³P-γ-ATP, y en presencia de sus propios tampones y cofactores óptimos.

30 Al final de la reacción de fosforilación, más de un 98% de ATP no marcado y ATP radiactivo se captura mediante un exceso de la resina de intercambio iónico dowex; después la resina se deposita en el fondo de la placa de reacción por gravedad. A continuación, se retira el sobrenadante y se transfiere a una placa de recuento, después se evalúa mediante recuento β.

Reactivos/condiciones de ensayo

35 i. Preparación de resina dowex

500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada por encargo 1x8 malla 200-400, 2,5 kg) se pesan y se diluyen a 2 l en formiato de sodio 150 mM, pH 3,00.

Después se deja que la resina se deposite (unas horas) y luego se desecha el sobrenadante.

40 Después de tres lavados tal como se indica más arriba durante un par de días se deja que la resina se deposite y se añaden dos volúmenes (en relación con el volumen de resina) de tampón de formiato de sodio 150 mM.

Después se mide el pH, que ha de ser de aproximadamente 3,00.

La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina madre se mantiene a 4°C antes de su uso.

ii. Tampón de quinasa (KB)

45 El tampón para el ensayo de MPS1 estaba compuesto por HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl₂ 2,5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 microM, h-glicerofosfato 2 mM y BSA 0,2 mg/ml.

iii. Condiciones de ensayo

El ensayo se llevó a cabo con una concentración final de MPS1 5 nM, en presencia de ATP 15 microM y ^{33}P - γ -ATP 1,5 nM; el sustrato era P38- β tiada, utilizado en una concentración 200 microM.

Ensayo dowex robotizado

La mezcla de ensayo consistía en:

- 5 1) 3 x mezcla de enzimas (preparada en tampón quinasa 3X), 5 microlitros/pocillo.
- 2) 3 x mezcla de sustrato y ATP (preparada en ddH₂O), junto con ^{33}P - γ -ATP, 5 microlitros/pocillo.
- 3) 3 x compuestos de ensayo (diluidos en ddH₂O - 3% DMSO) - 5 microlitros/pocillo.

Véanse más abajo la dilución de compuestos y el esquema de ensayo.

A continuación se definen la dilución de compuestos y el esquema de ensayo:

10 i. Dilución de compuestos

Los compuestos de ensayo se reciben como una solución 1 mM en 100% DMSO, distribuidos en placas de 96 o 384 pocillos:

- 15 a) Para los estudios de inhibición porcentual (HTS), unas placas de dilución individuales a 1 mM se diluyen en una concentración 3X (30 microM) en ddH₂O (3% DMSO = concentración final) utilizando una plataforma de pipeteado automática Beckman NX. El mismo instrumento se utiliza para distribuir las placas madre diluidas en placas de ensayo.

b) Para la determinación de la IC₅₀ (plataforma KSS), 100 μ l de cada compuesto a 1 mM en 100% DMSO se transfieren de la placa original a la primera columna de otra placa de 96 pocillos (A1 a G1); el pocillo H1 se deja vacío para el inhibidor estándar interno, normalmente estaurosporina.

- 20 Para producir diluciones 1:3 en 100% DMSO, de la fila A1 a la A10, y para los siete compuestos de la columna se utiliza una estación automática de diluciones en serie (Biomek FK, Beckman). Además, se preparan 4-5 copias de placas hija reformateando 5 microlitros del primer grupo de placas de dilución 100% DMSO en placas de 384 pocillos profundos: una copia de las placas hija con diluciones en serie de los compuestos de ensayo se descongelará el día de los experimentos, se reconstituirá en una concentración 3X con agua y se utilizará en los
- 25 ensayos de determinación de la IC₅₀. En un experimento estándar, la concentración más alta (3X) de todos los compuestos es 30 microM, mientras que la más baja es 15 nM.

Cada placa de 384 pocillos incluirá pocillos de referencia (actividad enzimática total frente a ninguna actividad enzimática) para la evaluación de Z' y de señal-fondo.

ii. Esquema de ensayo

- 30 Se preparan placas de 384 pocillos, fondo en V (placas de ensayo) con 5 microlitros de la dilución del compuesto (3X) y después se disponen sobre una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene una cabeza de pipeteado de 384 puntas para iniciar el ensayo y una cabeza de 96 puntas para dispensar la resina) junto con un depósito para la mezcla de enzimas (3X) y otro para la mezcla de ATP (3X).

- 35 Al comienzo del ciclo, el robot aspira 5 microlitros de mezcla de ATP, deja un espacio de aire dentro de las puntas (2 microlitros) y aspira 2 microlitros de mezcla de MPS1. La dispensación posterior en las placas permite que la reacción de quinasa comience después de 3 ciclos de mezcla, realizados por el propio robot.

En este punto se restablece la concentración correcta de todos los reactivos.

- 40 El robot incuba las placas durante 60 minutos a temperatura ambiente y después detiene la reacción mediante el pipeteado de 70 microlitros de suspensión de resina dowex en la mezcla de reacción. Inmediatamente después de la adición de la resina se llevan a cabo tres ciclos de mezcla.

La suspensión de resina es muy densa, por lo que para dispensarla se utilizan puntas de orificio grande con el fin de evitar que se obstruyan las puntas.

- 45 Una vez que se ha detenido la reacción en todas las placas se lleva a cabo otro ciclo de mezcla, esta vez utilizando puntas normales: las placas se dejan reposar durante aproximadamente una hora para aumentar al máximo la captura de ATP. En este punto, 20 microlitros del sobrenadante se transfieren a 384-Optiplates (Perkin-Elmer), con

70 microlitros de Microscint 40 (Perkin-Elmer); después de 5 minutos de agitación orbital, las placas se leen en un contador de radiactividad Perkin-Elmer Top Count.

iii. Análisis de datos

- 5 Los datos se analizan mediante una versión adaptada internamente del paquete de SW "Assay Explorer", que proporciona el % de inhibición de ensayos primarios o adaptaciones sigmoideas de las curvas de diez diluciones para la determinación de la IC₅₀ en los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de éxito.

Ensayo bioquímico de inhibidores de la actividad de la PLK-1 quinasa

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

- 10 Péptidos específicos o sustratos proteicos se transfosforilizan mediante su serina-treonina o tirosina quinasa específica en presencia de ATP con trazador ³³P-γ-ATP, y en presencia de sus propios tampones y cofactores óptimos.

- 15 Al final de la reacción de fosforilación, más de un 98% de ATP frío y ATP radiactivo se captura con un exceso de la resina de intercambio iónico dowex; después la resina se deposita en el fondo de la placa de reacción por gravedad. A continuación, se retira el sobrenadante, que contiene el sustrato fosforilado, y se transfiere a una placa de recuento, después se evalúa mediante recuento β.

Reactivos/condiciones de ensayo

i. Preparación de resina dowex

- 20 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada por encargo 1x8 malla 200-400, 2,5 kg) se pesan y se diluyen a 2 l en formato de sodio 150 mM, pH 3,00.

Después se deja que la resina se deposite (unas horas) y luego se desecha el sobrenadante.

Después de tres lavados tal como se indica más arriba durante un par de días se deja que la resina se deposite, se desecha el sobrenadante y se añaden dos volúmenes de tampón de formato de sodio 150 mM por volumen de pella. Luego se mide el pH, que ha de ser de aproximadamente 3,00. La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina madre se mantiene a 4°C antes de su uso.

- 25 ii. Tampón de quinasa (KB)

El tampón de quinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,9, que contenía con MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 microM, y BSA 0,2 mg/ml, β-glicerofosfato 10 mM.

iii. Condiciones de ensayo

- 30 El ensayo se llevó a cabo con una concentración enzimática final de PLK-1 3 nM, en presencia de ATP 40 microM, ³³P-γ-ATP 3 nM y sustrato de alfa-caseína 85 microM, SIGMA, # C-3240.

Ensayo dowex robotizado

- 35 1) 3 x mezcla de enzimas (preparada en tampón quinasa 3X), 5 microlitros/pocillo.
2) 3 x mezcla de sustrato y ATP (preparada en ddH₂O), junto con ³³P-γ-ATP, 5 microlitros/pocillo.
3) 3 x compuestos de ensayo (diluidos en ddH₂O - 3% DMSO) - 5 microlitros/pocillo.

A continuación se definen la dilución de compuestos y el esquema de ensayo:

i. Dilución de compuestos

Soluciones madre 10 mM de compuestos de ensayo se distribuyeron en placas de microtitulación de 96 pocillos, formato 12x8.

- 40 Para los estudios de inhibición porcentual se preparan placas de dilución individuales a 1 mM, 100 microM y 10 microM en DMSO 100%, después se diluyen en una concentración 3X (30, 3 y 0,3 microM) en ddH₂O, 3% DMSO. Para las diluciones y el pipeteado del compuesto en las placas de ensayo se utiliza un Multimek 96 (Beckman).

Para la determinación de la IC₅₀, los compuestos se reciben como soluciones 1 mM en 100% DMSO, se disponen en la primera columna de una placa de microtitulación (A1 a G1), 100 microlitros.

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

ii. Esquema de ensayo

- 5 Se preparan placas de 384 pocillos, fondo en V (placas de ensayo) con 5 microlitros de la dilución del compuesto (3X) y después se disponen sobre una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene una cabeza de pipeteado de 384 puntas para iniciar el ensayo y una cabeza de 96 puntas para dispensar la resina) junto con un depósito para la mezcla de enzimas (3X) y otro para la mezcla de ATP (3X). Al comienzo del ciclo, el robot aspira 5 microlitros de mezcla de ATP, deja un espacio de aire dentro de las puntas (3 microlitros) y aspira 2 microlitros de mezcla de PLK1. La dispensación posterior en las placas permite que la reacción de quinasa comience después de 10 3 ciclos de mezcla, realizados por el propio robot.

En este punto se restablece la concentración correcta de todos los reactivos.

- 15 El robot incuba las placas durante 60 minutos a temperatura ambiente y después detiene la reacción mediante el pipeteado de 70 microlitros de suspensión de resina dowex en la mezcla de reacción. Inmediatamente después de la adición de la resina se llevan a cabo tres ciclos de mezcla.

- 20 Una vez que se ha detenido la reacción en todas las placas se lleva a cabo otro ciclo de mezcla, esta vez utilizando puntas normales: las placas se dejan reposar durante aproximadamente una hora para aumentar al máximo la captura de ATP. En este punto, 20 microlitros del sobrenadante se transfieren a 384-Optiplates (Perkin-Elmer), con 70 microlitros de Microscint 40 (Perkin-Elmer); después de 5 minutos de agitación orbital, las placas se leen en un contador de radiactividad Perkin-Elmer Top Count.

iii. Análisis de datos

Los datos se analizan mediante una versión adaptada internamente del paquete de SW "Assay Explorer", que proporciona el % de inhibición de ensayos primarios o adaptaciones sigmoideas de las curvas de diez diluciones para la determinación de la IC₅₀ en los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de éxito.

25 **Ensayo bioquímico de inhibidores de la actividad de la Aurora-2 quinasa**

El ensayo de inhibición de la quinasa *in vitro* se llevó a cabo del modo descrito en relación con la enzima PLK-1.

i. Tampón quinasa (KB) para Aurora-2

El tampón quinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 microM, y 0,2 mg/ml BSA.

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

El ensayo de quinasa se llevó a cabo con una concentración enzimática de 2,5 nM, ATP 10 microM, ³³P-γ-ATP 1 nM, y sustrato 8 microM, compuesto por 4 repeticiones LRRWSLG.

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdk2/ciclina A

- 35 Reacción de quinasa: En cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U se dispusieron sustrato histona H1 1,5 microM, ATP 25 microM (³³P-γ-ATP 0,2 microCi), 30 ng de Cdk2/Ciclina A coexpresadas en baculovirus, inhibidor 10 microM en un volumen final de 100 microlitros de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM). Después de 10 minutos de incubación a 37°C, la reacción se detuvo mediante 20 microlitros de EDTA 120 mM.

- 40 Captura: 100 microlitros se transfirieron desde cada pocillo a una placa MultiScreen para permitir que el sustrato se uniera a un filtro de fosfocelulosa. Las placas se lavaron después 3 veces con 150 microlitros/pocillo de PBS libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se filtraron mediante un sistema de filtración MultiScreen.

Ensayo de proliferación celular *in vitro*

- 45 Células de cáncer de ovario humano A2780 y cáncer de mama humano MCF7 (1250 células/pocillo) se sembraron en placas blancas de 384 pocillos en medio completo (RPMI 1640 o EMEM más un 10% de suero bovino fetal) y se trataron con compuestos disueltos en 0,1% DMSO, 24 horas después de la siembra. Las células se incubaron a 37°C y 5% CO₂ y, 72 horas después, las placas se procesaron utilizando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

El método CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación de ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. El ATP se cuantifica utilizando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina que resulta en una generación de luz. La señal luminiscente es proporcional a la cantidad de células presentes en el cultivo.

- 5 En pocas palabras, en cada pocillo se dispusieron 25 µl de solución reactiva y después de 5 minutos de agitación, las microplacas se leyeron mediante luminómetro Envision (PerkinElmer). La señal luminiscente era proporcional a la cantidad de células presentes en el cultivo.

La actividad inhibidora se evaluó comparando datos de tratamiento frente a datos de control utilizando el programa Assay Explorer (MDL). La IC₅₀ se calculó utilizando una curva de interpolación sigmoidea.

- 10 De acuerdo con los ensayos de inhibición arriba indicados, los compuestos de fórmula (I) de la invención presentan una buena actividad inhibidora de la MPS1, normalmente con una IC₅₀ entre 0,001 y 1 microM. Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención presentan una buena actividad inhibidora de la proliferación celular, normalmente con una IC₅₀ entre 0,010 y 1 µM en células A2780.

- 15 La siguiente Tabla A muestra los datos experimentales (IC₅₀ µM) obtenidos mediante el análisis de algunos compuestos representativos de fórmula (I) de la invención, identificados con el número utilizado arriba, en un ensayo de proliferación celular A2780, en comparación con un compuesto del estado anterior de la técnica descrito en el documento arriba mencionado WO 04/104007, página 124, con nombre químico N-ciclohexil-8-(ciclopentilamino)-N-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida, y codificado en el mismo B73-X00-M00(C01)-D29.

20

Tabla A: Resultados de ensayos de proliferación celular

Compuesto analizado	A2780 IC ₅₀ (µM)
Compuesto de la técnica anterior	3,4
Compuesto número 2	0,15
3	0,35
5	0,10
7	0,14
13	0,10
56	0,15
57	0,13
66	0,65

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como agentes individuales o alternativamente en combinación con tratamientos anticáncer conocidos, como un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo inhibidores del COX-2), inhibidores de metaloproteasa de matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina-quinasa, agentes antirreceptor de factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis (por ejemplo inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión de tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

30 Si se formula con una dosis fija, esta combinación de productos emplea los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis abajo descrito y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosis aprobado.

- 35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando una formulación combinada no es apropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para ser administrados a mamíferos, por ejemplo a humanos, se pueden administrar por las vías usuales, dependiendo el nivel de dosis de la edad, el peso y el estado del paciente y de la vía de administración.

- 40 Por ejemplo, una dosis adecuada para la administración vía oral de un compuesto de fórmula (I) puede oscilar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en diversas formas de dosificación, por ejemplo, vía oral en forma de pastillas, cápsulas, pastillas revestidas con azúcar o con una película, soluciones líquidas o suspensiones; vía rectal en forma de

supositorios; vía parenteral, por ejemplo intramuscular, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

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

10 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan normalmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo almidón, ácido algínico, alginatos o sodio almidón glicolato; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden producir de forma conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, formación de pastillas, revestimiento de azúcar o revestimiento de película.

15 Las dispersiones líquidas para la administración vía oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones. A modo de ejemplo, los jarabes pueden contener como vehículo sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

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

25 Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua esterilizada, o preferentemente se pueden encontrar en forma de soluciones salinas, isotónicas, acuosas, estériles o pueden contener propilenglicol como vehículo.

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

Los siguientes ejemplos se dan con el fin de ilustrar mejor la presente invención, sin imponerle ninguna limitación.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos se describe la preparación sintética de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención.

35 Los compuestos de la presente invención, preparados de acuerdo con los siguientes ejemplos, también se caracterizaron mediante ^1H RMN o mediante datos analíticos de HPLC/MS; los datos de HPLC/MS se recogieron siguiendo uno de los métodos 1, 2, 3 y 4.

Método analítico 1 por HPLC/MS

40 El equipo de HPLC era un sistema Waters Acquity™ UPLC equipado con un detector 2996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI). El control de instrumentos, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron suministrados por software Empower y MassLynx 4.0. La HPLC se llevó a cabo a 45°C con un caudal de 0,8 ml/min utilizando una columna BEH C18 1,7 micrómetros Waters Acquity UPLC (2,1 x 50 mm). La fase móvil A consistía en 0,1% tampón pH = 3,3, y la fase móvil B consistía en H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue del 5 al 95% B en 2 minutos y después se mantuvo en el 95% B 0,1 minutos. El volumen de inyección fue de 2 microlitros. El espectrómetro de masas se utilizó en modo de ión positivo y en modo de ión negativo, la tensión capilar se ajustó a 3,5 KV (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la temperatura de fuente era de 120°C; el cono era 14 V (ES⁺) y 2,8 KV (ES⁻); barrido completo, el intervalo de masas se ajustó de 100 a 800 amu.

Método analítico 2 por HPLC/MS

El equipo de HPLC era un sistema Waters 2795 HT equipado con un detector 2996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI). El control de instrumentos, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron suministrados por software Empower y MassLynx 4.0. La HPLC se llevó a cabo a 30°C con un caudal de 1,0 ml/min utilizando una columna C18 3 micrómetros Phenomenex (4,6 x 50 mm). La fase móvil A consistía en tampón de acetato de amonio 5 mM, pH = 5,2, con acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B consistía en H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue del 10 al 90% B en 8 minutos y después se aumentó al 100% en 1,0 minutos. El volumen de inyección era de 10 microlitros. El espectrómetro de masas se utilizó en modo de ión positivo y en modo de ión negativo, la tensión capilar se ajustó a 3,5 KV (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la temperatura de fuente era de 120°C; el cono era 14 V (ES⁺) y 2,8 KV (ES⁻); barrido completo, el intervalo de masas se ajustó de 100 a 800 amu.

Método analítico 3 por HPLC/MS

El equipo de HPLC era un sistema Waters Acquity™ UPLC equipado con un detector 2996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI). El control de instrumentos, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron suministrados por software Empower y MassLynx 4.0. La HPLC se llevó a cabo a 45°C con un caudal de 0,8 ml/min utilizando una columna BEH C18 1,7 micrómetros Waters Acquity UPLC (2,1 x 50 mm). La fase móvil A consistía en tampón 0,05% hidróxido de amonio, pH = 10, con acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B consistía en H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue del 5 al 95% B en 2 minutos y después se mantuvo en el 95% B 0,1 minutos. El volumen de inyección fue de 2 microlitros. El espectrómetro de masas se utilizó en modo de ión positivo y en modo de ión negativo, la tensión capilar se ajustó a 3,5 KV (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la temperatura de fuente era de 120°C; el cono era 14 V (ES⁺) y 2,8 KV (ES⁻); barrido completo, el intervalo de masas se ajustó de 100 a 800 amu.

Método analítico 4 por HPLC/MS

El equipo de HPLC era un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI). El control de instrumentos, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron suministrados por software Empower y MassLynx 4.0. La HPLC se llevó a cabo a 25°C con un caudal de 1 ml/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra (3,0 x 20 mm). La fase móvil A consistía en tampón 0,05% hidróxido de amonio, pH = 10, con acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B consistía en H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue del 10 al 90% B en 4 minutos y después se mantuvo en el 90% B 1 minuto. El volumen de inyección fue de 10 microlitros. El espectrómetro de masas se utilizó en modo de ión positivo y en modo de ión negativo, la tensión capilar se ajustó a 2,5 KV; la temperatura de fuente era de 120°C; el cono era 10 V; barrido completo, el intervalo de masas se ajustó de 100 a 800 amu.

Diversos compuestos de la invención de fórmula (I), preparados de acuerdo con los siguientes ejemplos, se purificaron mediante HPLC preparativa.

A continuación se definen las condiciones de operación:

Método de HPLC/MS preparativa 1

El equipo de HPLC era un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI). El control de instrumentos, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron suministrados por software Empower y MassLynx 4.0. La HPLC se llevó a cabo a 25°C con un caudal de 20 ml/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra 10 micrómetros (19 x 250 mm). La fase móvil A consistía en tampón 0,05% hidróxido de amonio, pH = 10, con acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B consistía en acetonitrilo; el gradiente fue del 10 al 90% B en 15 minutos y después se mantuvo en el 90% B 3 minutos. El volumen de inyección fue de 10 microlitros.

El espectrómetro de masas se utilizó en modo de ión positivo y en modo de ión negativo, la tensión capilar se ajustó a 2,5 KV; la temperatura de fuente era de 120°C; el cono era 10 V; barrido completo, el intervalo de masas se ajustó de 100 a 800 amu.

Método de HPLC/MS preparativa 2

El equipo de HPLC era un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI). El control de instrumentos, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron suministrados por software Empower y MassLynx 4.0. La HPLC se llevó a cabo a 25°C con un caudal de 20 ml/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra 10 micrómetros (19 x 250 mm). La fase móvil A consistía en 0,1% de

ácido trifluoroacético en agua/acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B consistía en acetonitrilo; el gradiente fue del 10 al 90% B en 15 minutos y después se mantuvo en el 90% B 3 minutos. El volumen de inyección fue de 10 microlitros.

El espectrómetro de masas se utilizó en modo de ión positivo y en modo de ión negativo, la tensión capilar se ajustó a 2,5 KV; la temperatura de fuente era de 120°C; el cono era 10 V; barrido completo, el intervalo de masas se ajustó de 100 a 800 amu.

MS exacta

Los datos de masa exactos ES(+) se obtuvieron en un Waters Q-ToF Ultima conectado con micro HPLC 1100 Agilent tal como se describe más arriba (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2004**, *18*, 511-517).

- 10 El producto intermedio (VI) se preparó tal como se describe en el documento WO 04/104007, Ejemplo 7 cuando R5 y R6 son un átomo de hidrógeno y Ejemplo 15 cuando R5 y R6 son ambos un grupo metilo.

Preparación 1:

8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

- 15 A una solución de 16,62 g (60 mmol) de 6-[(dimetilamino)metilen]-7-oxo-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en 0,5 litros de DMF se añadieron 27 g (150 mmol) de carbonato de guanidina. La mezcla se agitó a 110°C a lo largo de la noche. Después de enfriar la mezcla, ésta se vertió en agua (2,5 l) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se seó para obtener 26,83 g del compuesto indicado en el título (91%).

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,28 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,68-2,93 (m, 4 H) 4,25 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,54 (ancho s, 2 H) 8,15 (m, 1 H).

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

8-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (t, J = 7,13 Hz, 3 H) 2,89 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,33 (q, J = 7,13 Hz, 2 H) 7,34 (m, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 8,43 (m, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 14,28 (ancho, s., 1 H);

8-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,84 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2 H) 6,79 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 8,38 (bs, 1 H) 8,94 (s, 1 H);

8-[2-metoxi-5-bromo-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,88 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 2,96 - 3,03 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,30 (q, J = 7,15 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,03 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 8,66, 2,44 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,37 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H);

- 35 **1-metil-8-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;**

MS calculada: 574,2384; MS hallada: 574,2376

8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

- 40 MS calculada: 478,2561; MS hallada: 478,2574

8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

MS calculada: 520,2667; MS hallada: 520,2667

1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

MS calculada: 532,2278; MS hallada: 532,2275

5 **8-[[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;**

MS calculada: 512,0539; MS hallada: 512,0527

1,5,5-trimetil-8-([4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil]-amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

MS calculada: 602,2697; MS hallada: 602,2703 y

10 **8-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;**

MS calculada: 548,2980; MS hallada: 548,2978

Preparación 2:

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

15 A una suspensión bien agitada de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (9,0 g, 33 mmol) en dimetoxietano (0,7 l) bajo N₂ se añadieron en orden yoduro de cesio (8,6 g, 33 mmol), yodo bisublimado (4,19 g, 16,5 mmol), yoduro de cobre (2,0 g, 10 mmol) y nitrito de isopentilo (6,62 ml, 49,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente a 65-70°C durante 3 horas. Después de enfriar en un baño de agua y hielo se filtró el sólido. El filtrado se diluyó con diclorometano (2,0 l), se lavó con un 30% de hidróxido de amonio (150 ml), trisulfato de sodio (300 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener 5,69 g del compuesto indicado en el título (rendimiento 46%).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 1,28 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,81-3,07 (2t, J = 8,90 Hz, 4 H) 4,24 (s, 3 H) 4,27 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 8,5 (bs, 1 H).

25 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

8-yodo-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,28 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,77 (m, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 4,28 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 7,06-7,28 (m, 15 H) 8,21 (s, 1 H).

Preparación 3:

30 **8-[(4-bromo-2-cianofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo**

35 A una solución de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (207 mg, 0,753 mmol) en dioxano (6 ml) se añadió 5-bromo-2-yodobenzonitrilo (260 mg, 0,627 mmol) y carbonato de cesio (290 mg, 0,753 mmol) y el matraz se evacuó y se relleno de nuevo con argón. Después se cargaron [Pd₂(dba)₃] (13 mg, 0,014 mmol) y X-phos (19 mg, 0,033 mmol) y la mezcla se cargó a 80°C bajo argón durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se anhidrificó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, el sólido crudo se purificó por cromatografía flashen gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98/2) para obtener 70 mg (rendimiento 20%) del compuesto indicado en el título. MS calculada: 453,0669; MS hallada: 453,0659

40 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

MS calculada: 458,0823; MS hallada: 458,0825

8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

MS calculada: 486,1136; MS hallada: 486,1147 y

5 **8-[[2-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;**

MS calculada: 473,2408; MS hallada: 473,2394

Ejemplo 1

De acuerdo con esta misma metodología arriba descrita en la Preparación 3, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon análogamente los siguientes compuestos finales:

10 **4-((3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il)amino)-3-metoxibenzoato de terc-butilo**

MS calculada: 583,3028; MS hallada: 583,3025

8-[(2-clorofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 487,2008; MS hallada: 487,2005

15 **8-[(4-bromo-2-cianofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 556,1455; MS hallada: 556,1466

8-[(2-bromofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 531,1503; MS hallada: 531,1502

20 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 483,2503; MS hallada: 483,2498

8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 561,1608; MS hallada 561,1617

25 **8-[(5-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 561,1608; MS hallada: 561,1612

8-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

30 MS calculada: 565,1113; MS hallada: 565,1129

4-((3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il)amino)-3-metilbenzoato de terc-butilo;

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-nitrofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida.

35 **Preparación 4:**

1-metil-8-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo barrido con argón se cargaron acetato de paladio [Pd(OAc)₂] (101 mg, 0,45 mmol), (+)-BINAP (280 mg, 0,45 mmol) y dimetilformamida (70 ml). El matraz se evacuó y se relleno de nuevo con argón. La

mezcla se agitó bajo argón durante 30 minutos y se añadió a una mezcla de 4-amino-N-(1-metilpiperidin-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida (3,78 g, 12,5 mmol), 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (1,6 g, 4,16 mmol) y carbonato de potasio (5,74 g, 41,6 mmol) en dimetilformamida (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 8 horas bajo argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite. El disolvente se concentró, el sólido crudo se purificó por cromatografía flashen gel de sílice (eluyente diclorometano/etanol 9/1) para obtener 850 mg (rendimiento 45%) del compuesto indicado en el título. MS calculada: 574,2384; MS hallada: 574,2376

Procediendo de un modo análogo también se prepararon los siguientes compuestos:

10 **8-{[4-(terc-butiloxicarbonil)-2-metoxifenil]amino}-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;**

MS calculada: 508,2555; MS hallada: 508,2553

8-{[4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}metil]-2-metoxifenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo;

MS calculada: 524,2688; MS hallada: 524,2684

15 **Preparación 5:**

Ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico

Se suspendió en etanol anhidro (10 ml) 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (275 mg, 1 mmol) y se trató con una solución 2M de hidróxido de sodio (0,5 ml, 1 eq.) a temperatura de reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en agua. Después se trató con ácido acético y el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto indicado en el título (180 mg, rendimiento 74%) en forma de un sólido blanco. MS calculada: 246,0986; MS hallada: 246,0984

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

25 **ácido 1-metil-8-{{4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico;**

MS calculada: 546,2071; MS hallada: 546,2075

ácido 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo-[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico;

MS calculada: 458,0823; MS hallada: 458,0822

30 **ácido 8-{{2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico;**

MS calculada: 478,2198; MS hallada: 478,2195

ácido 8-{{2-(metoxi)fenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]-quinazolin-3-carboxílico;

MS calculada: 352,1404; MS hallada: 352,1404

ácido 8-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico;

35 MS calculada: 232,0829; MS hallada 232,0824

ácido 8-[(4-bromo-2-frifluorometoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico;

MS calculada: 484,0227; MS hallada: 484,0213

ácido 8-{{4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}metil}-2-metoxifenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico;

40 MS calculada: 496,2375; MS hallada: 496,2380

Preparación 6:

8-amino-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

- 5 Una suspensión de potasio, ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico (180 mg, 0,73 mmol) en dimetilformamida anhidra (5,0 ml) se trató con N-etil-N,N-diisopropilamina (0,258 ml, 1,47 mmol), clorhidrato de N-etil-N',N'-diisopropilcarbodiimida (EDCI) (280 mg, 1,47 mmol) y 1-hidroxi-benzotriazol (200 mg, 1,47 mmol). Después, la mezcla se trató con 2,6-dietilanilina (0,170 ml, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto indicado en el título (190 mg, rendimiento 70%). MS calculada: 377,2085; MS hallada: 377,2097

Ejemplo 2

- 10 De acuerdo con esta misma metodología arriba descrita en la Preparación 6, pero empleando derivados adecuados como materiales de partida, se prepararon análogamente los siguientes compuestos finales:

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 677,3170; MS hallada: 677,3181

- 15 **N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 623,3453; MS hallada: 623,3454

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

- 20 MS calculada: 635,3065; MS hallada: 635,3071

8-{{4-carbamoil-2-metilfenil}amino}-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 510,2612; MS hallada: 510,2617

- 25 **N-(2,6-dietilfenil)-8-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 581,3347; MS hallada: 581,3344

8-{{4-bromo-2-metoxifenil}amino}-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 561,1608; MS hallada: 561,1591

- 30 **N-(2,6-dietilfenil)-8-{{4-{{3-(dimetilamino)propil}(metil)amino}-2-metoxifenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 597,3660; MS hallada: 597,3638

1-metil-8-{{4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}-N-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

- 35 MS calculada: 621,2544; MS hallada: 621,2535

N-(2-etilfenil)-1-metil-8-{{4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 649,2857; MS hallada: 649,2847

- 40 **1-metil-N-(2-metilfenil)-5-[2-{{4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida**

MS calculada: 608,2592; MS hallada: 608,2579

N-(2-etilfenil)-8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 553,3034; MS hallada: 553,3024

5 **N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 565,3034; MS hallada: 565,3040

8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 579,3191; MS hallada: 579,3190

10 **3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)-N-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-amina**

MS calculada: 551,2878; MS hallada: 551,2873

N-(2,6-dimetilfenil)-8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

15 MS calculada: 553,3034; MS hallada: 553,3036

N-(2-etil-6-metilfenil)-8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 567,3191; MS hallada: 567,3179

20 **8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-N-(2-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 555,2827; MS hallada: 555,2807

N-1,3-benzotiazol-5-il-8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 582,2394; MS hallada: 582,2393

25 **N-(2-cloro-6-metilfenil)-8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 573,2488; MS hallada: 573,2487

N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

30 MS calculada: 609,3660; MS hallada: 609,3656

N-(2,6-dimetilfenil)-8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 581,3347; MS hallada: 581,3359

35 **8-([4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-2-metoxifenil]amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 627,3474; MS hallada: 627,3478

Ejemplo 3

4-([3-((2,6-dietilfenil)carbamoil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il]amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución de 8-amino-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (1,0 g, 2,66 mmol) en dimetilformamida seca (20 ml) se añadió 1-Boc-4-piperidona (1,06 g ml, 5,32 mmol), CF₃COOH (1,7 ml, 22,7 mmol) y NaBH(OAc)₃ (1,12 g, 5,32 mmol). Veinte horas después se añadió NaOH 2N (12 ml, 24 mmol) gota a gota a la mezcla. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El material crudo se purificó por cromatografía flashen gel de sílice eluido con diclorometano/metanol 97:3 para obtener los 1,2 g del compuesto puro indicado en el título (rendimiento 80%). MS calculada: 560,3365; MS hallada: 560,3344

Ejemplo 4

Clorhidrato de N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

10 A una solución de 4-((3-((2,6-dietilfenil)carbamoil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,1 g, 12,7 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (10 ml, 32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el compuesto indicado en el título en forma de una sal clorhidrato con rendimiento cuantitativo. El compuesto indicado en el título: MS calculada: 460,2840; MS hallada: 460,2820

15 Ejemplo 5

8-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

20 A una solución de clorhidrato de N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (40 mg, 0,075 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol) y bromuro de bencilo (0,011 ml, 0,090 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió diclorometano y la solución se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El sólido crudo se purificó por cromatografía flashen gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 95/5) para obtener 31 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 75%). MS calculada: 550,3284 MS hallada: 550,3289

25 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;

MS calculada: 488,3133; MS hallada: 488,3133

30 Ejemplo 6

8-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

35 A una solución de clorhidrato de N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (40 mg, 0,075 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se añadió DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol), clorhidrato de N-etil-N',N'-diisopropilcarbodiimida (EDCI) (22 mg, 0,113 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,113 mmol) y ácido acético (0,005 ml, 0,009 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El sólido crudo se purificó por cromatografía flashen gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 97/3) para obtener 29 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 77%). MS calculada: 502,2927; MS hallada: 502,2925

40 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

45 MS calculada: 564,3084; MS hallada: 564,3082

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 585,3660; MS hallada: 585,3660

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[(5-metilisoxazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 569,2983; MS hallada: 569,2993

5 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 568,3143; MS hallada: 568,3149

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(pirimidin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

10 MS calculada: 566,2987; MS hallada: 566,2983

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(1H-pirrol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 553,3034; MS hallada: 553,3035

15 **N-(2,6-dietilfenil)-8-([1-(1H-imidazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 554,2987; MS hallada: 554,2989

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 565,3034; MS hallada: 565,3038

20 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(piridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 565,3034; MS hallada: 565,3046

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

25 MS calculada: 554,2987; MS hallada: 554,3000

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(tiofen-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 570,2646; MS hallada: 570,2636

30 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(piridin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 565,3034; MS hallada: 565,3038

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(1H-pirrol-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 553,3034; MS hallada: 553,3039

35 **Ejemplo 7**

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

40 A una solución de clorhidrato de N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (40 mg, 0,075 mmol) en didorometano (1 ml) a 0°C se añadió DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol) y cloruro de metanosulfonio (0,007 ml, 0,009 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3

horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 97/3) para obtener 26 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 64%). MS calculada: 538,2581; MS hallada: 538,2595

5 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 600,2755; MS hallada: 600,2752 y

10 **8-([1-([3-cloropropil)sulfonil]piperidin-4-il]amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 600,2512; MS hallada: 600,2518

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-([2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 606,2469; MS hallada: 606,2456

15 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-([trifluorometil)sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 592,2312; MS hallada: 592,2302

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(1H-pirazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

20 MS calculada: 590,2657; MS hallada: 590,2643

N-(2,6-dietilfenil)-8-([1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 590,2657; MS hallada: 590,2657

25 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-([4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 671,3123; MS hallada: 671,3129

N-(2,6-dietilfenil)-8-([1-(dimetilsulfamoi]piperidin-4-il]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 567,2861; MS hallada: 567,2863

30 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-([1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 604,2813; MS hallada: 604,2797

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

35 MS calculada: 601,2704; MS hallada: 601,2691

8-([1-([4-(acetilamino)fenil)sulfonil]piperidin-4-il]amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 657,2966; MS hallada: 657,2986

40 **8-([1-([clorometil)sulfonil]piperidin-4-il]amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 572,2205; MS hallada: 572,2219

N-(2,6-dietilfenil)-8-({1-[(2-hidroxi)etil]sulfonil}piperidin-4-il)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 568,2701; MS hallada: 568,2685

5 **N-(2,6-dietilfenil)-8-({1-[(2-metoxi)etil]sulfonil}piperidin-4-il)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 582,2857; MS hallada: 582,2873

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{trans-4-{{[2-(metilamino)etil]sulfonil}amino]-ciclohexil}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

10 MS calculada: 595,3174; MS hallada: 595,3177

clorhidrato de 8-{{1-[(4-aminofenil)sulfonil]piperidin-4-il)amino}-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 615,2861; MS hallada: 615,2858

15 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[(3,3-dimetil-1-{{[2-(metilamino)etil]sulfonil}piperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 609,3330 MS hallada: 609,3336

Ejemplo 8

N-(2,6-dietilfenil)-8-{{1-(etenilsulfonil)piperidin-4-il)amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

20 A una solución de clorhidrato de N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (300 mg, 0,606 mmol) bajo nitrógeno en didorometano seco (15 ml) se añadió DIPEA (0,527 ml, 3,03 mmol) y 300 mg de tamices moleculares, y la mezcla se enfrió a -78°C. Después se añadió cloruro de 2-doroetanosulfonilo (0,063 ml, 0,606 mmol). Luego se dejó que la temperatura aumentara a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/diclorometano: 2/8) para obtener 185 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 56%). MS calculada: 550,2596; MS hallada: 550,2595

Ejemplo 9

N-(2,6-dietilfenil)-8-{{1-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]piperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

30 A una solución de N-(2,6-dietilfenil)-8-{{1-(etenilsulfonil)piperidin-4-il)amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (30 mg, 0,0055 mmol) en etanol (3 ml) se añadió dimetilamina (solución acuosa al 20%) (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 97/3) para obtener 28 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 86%). MS calculada: 595,3174; MS hallada: 595,3179

35 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-[[2-(metilamino)etil]sulfonil]piperidin-4-il)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 581,3024; MS hallada: 581,3017

40 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{1-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]sulfonil]piperidin-4-il)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 650,3596; MS hallada: 650,3613

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(1-[2-(dimetilamino)etil]sulfoni]piperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 595,3174; MS hallada: 595,3179

5 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[2-piperidin-1-ilet]sulfoni]piperidin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 635,3487; MS hallada: 635,3507

N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[2-morfolin-4-ilet]sulfoni]piperidin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 637,3279; MS hallada: 637,3291

10 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[2-pirrolidin-1-ilet]sulfoni]piperidin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 621,333; MS hallada 621,3337

8-({1-[2-aminoetil]sulfoni]piperidin-4-il)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

15 MS calculada: 567,2861; MS hallada: 567,2854

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(1-[2-(etilamino)etil]sulfoni]piperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 593,3174; MS hallada: 596,3183

Ejemplo 10

20 **Clorhidrato de N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[(1-[3-(metilamino)propil]sulfoni]-piperidin-4-il)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

25 A una solución de 8-({1-[3-cloropropil]sulfoni]piperidin-4-il)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (30 mg, 0,050 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en un tubo sellado se añadió metilamina (solución acuosa al 40%) (0,5 ml). La mezcla se calentó después a 60°C durante 20 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 8/2) para obtener 23 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 76%). MS calculada: 595,3199; MS hallada: 595,3174

Ejemplo 11

30 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

35 En un matraz de fondo redondo barrido con argón se cargaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, Pd₂(dba)₃, (3,97 mg, 0,004 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (3,86 mg, 0,009 mmol) y 8-[[4-bromo-2-metoxifenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (250 mg, 0,433 mmol) en THF (2,25 ml). El matraz se evacuó y se relleno de nuevo con argón. Después se añadieron una solución de LiN(TMS)₂(1M en THF, 3,5 ml) y N-N-metiletilpiperazina (0,14 ml, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 0,5 horas. Luego se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró. El sólido crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 97/3) para obtener 228 mg (rendimiento 90%) del compuesto indicado en el título. MS calculada: 581,3347; MS hallada: 581,334399

40 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 595,3504; MS hallada: 595,3506

- N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxifenil)-amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 583,3504; MS hallada: 583,3506
- 5 **8-[[2-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 576,3194; MS hallada: 576,3188
- 8-[[2-ciano-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 590,3351; MS hallada: 590,3367
- 10 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[[2-metoxietil]amino]fenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 556,3031; MS hallada: 556,3022
- N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 15 MS calculada: 581,3347; MS hallada: 581,3340
- N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil)-amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;**
 MS calculada: 595,3504; MS hallada: 595,3512
- 20 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil)-amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 595,3504; MS hallada: 595,3502
- N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 611,3453; MS hallada: 611,3432
- 25 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 569,3347; MS hallada: 569,3345
- N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 30 MS calculada: 635,3817; MS hallada: 635,3815
- N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 582,3187; MS hallada: 582,3195
- 35 **8-[[2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 585,2852; MS hallada: 585,2851
- 8-[[2-cloro-4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 601,3165; MS hallada: 601,3169

8-({2-cloro-4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

MS calculada: 613,3165; MS hallada: 613,3167

Ejemplo 12**5 Ácido 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino)-3-metoxibenzoico**

10 A una solución de 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino)-3-metoxibenzoato de terc-butilo (500 mg, 0,857 mmol) en dimetilformamida (8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,600 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad para obtener 450 mg del compuesto indicado en el título con rendimiento cuantitativo. El compuesto indicado en el título: MS calculada: 527,2402; MS hallada: 527,2405

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

15 ácido 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino)-3-metilbenzoico

MS calculada: 511,2452; MS hallada: 511,2466

Ejemplo 13**20 N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[(2-(dimetilamino)etil]carbamoil)-2-metoxifenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

25 Una suspensión de ácido 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino)-3-metoxibenzoico (80 mg, 0,152 mmol) en dimetilformamida anhidra (1,5 ml) se trató con N-etil-N,N-diisopropilamina (1,05 ml, 0,60 mmol) y TBTU (60 mg, 0,182 mmol). La mezcla se trató después con N,N-dimetiletildiamina (0,025 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto indicado en el título (72 mg, rendimiento 80%). El compuesto indicado en el título: MS calculada: 597,3296; MS hallada: 597,3307

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

30 8-[(4-carbamoil-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 526,2561; MS hallada: 526,2567

N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 584,2980; MS hallada: 584,2974

35 N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)-2-metoxifenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 637,3609; MS hallada: 637,3604

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

40 MS calculada: 663,3766; MS hallada: 663,3762

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 663,3766; MS hallada: 663,3774

- N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[(2-hidroxietil)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 570,2824; MS hallada: 570,2828
- 5 **N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(3-pirrolidin-1-ilazetidín-1-il)carbonil]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 635,3453 MS hallada: 635,3459
- N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidín-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 607,3504; MS hallada: 607,3506
- 10 **N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(4-metil-1,4-diazepán-1-il)carbonil]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 623,3453; MS hallada: 623,3461
- N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(4-metilpiperazín-1-il)carbonil]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 15 MS calculada: 609,3296; MS hallada: 609,3309
- N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidín-4-il)carbonil]amino)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 623,3453; MS hallada: 623,3439
- 20 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[(4-(dimetilamino)piperidín-1-il]carbonil)-2-metilfenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 621,366; MS hallada: 621,3659
- N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[(2-(dimetilamino)etil]carbamoil)-2-metilfenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 581,3347; MS hallada: 581,3347
- 25 **trifluoroacetato de N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[(4-(dimetilamino)butanoil]amino)-2-metoxifenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 611,3453; MS hallada: 611,3451
- N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[(2-metil-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 30 MS calculada: 647,3817; MS hallada: 647,3823
- N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({2-metil-4-[(4-metil-1,4-diazepán-1-il)carbonil]-fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 607,3504; MS hallada: 607,3504
- 35 **N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(3-piperidín-1-ilpropanoil)amino]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 637,3609; MS hallada: 637,3610
- N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({2-metil-4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidín-1-il]carbonil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**
 MS calculada: 647,3817; MS hallada: 647,3817

Ejemplo 14**N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

5 A una solución de clorhidrato de N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (40 mg, 0,075 mmol) en didorometano (1 ml) a 0°C se añadió DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol) y cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo (17 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 9/1) para obtener 38 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 86%). MS calculada: 586,3627; MS hallada: 586,3613

10 Ejemplo 15**8-[(1-aciloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

15 A una solución de clorhidrato de N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (40 mg, 0,075 mmol) en didorometano (1 ml) a 0°C se añadió DIPEA (0,4 ml, 2,2 mmol) y cloruro de 3-bromopropionilo (0,023 ml, 0,226 mmol). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 9/1) para obtener 73 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 75%). MS calculada: 514,2924; MS hallada: 514,2925

Ejemplo 16**20 N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-(N-metil-beta-alanil)piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

25 A una solución de 8-[(1-aciloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (30 mg, 0,058 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) en un tubo sellado se añadió metilamina (2M en tetrahidrofurano) (0,3 ml). La mezcla se calentó después a 60°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/30% hidróxido de amonio: 8/2/0,2) para obtener 27 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 77%). MS calculada: 545,3345; MS hallada: 545,3347

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

30 N-(2,6-dietilfenil)-8-([1-(N,N-dimetil-beta-alanil)piperidin-4-il]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;

MS calculada: 559,3493; MS hallada: 559,3504

Ejemplo 17**N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-yodofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

35 A una solución de 8-[(2-bromofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (68 mg, 0,129 mmol) en dioxano (0,5 ml) en un tubo sellado se añadió NaI (38 mg, 0,257 mmol), CuI (1,2 mg, 0,006 mmol), yodo (74 mg, 0,129 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. La mezcla se calentó después a 150°C durante 12 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 8/2/) para obtener 35 mg del compuesto indicado en el título (rendimiento 50%). MS calculada: 579,1364; MS hallada: 579,1370

Preparación 7:**4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina**

45 En un matraz de fondo redondo barrido con argón se cargaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, Pd₂(dba)₃ (1,1 g, 1,2 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,94 g, 2,4 mmol), 5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina (30,7 g, 120 mmol) en THF (50 ml). El matraz se evacuó y se rellenó de nuevo con argón. Después se añadió una solución de LiN(TMS)₂ (1M en THF, 288 ml) y N-metilpiperazina (26,7 ml, 194 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. Después se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y

se filtró a través de una almohadilla de celite. La fase orgánica se concentró, el residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con agua (1 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evaporó en vacío y el sólido crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) para obtener 23 g de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina (rendimiento 70%) en forma de un polvo marrón claro. MS calculada: 276,1318; MS hallada: 276,1320

5

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamina

MS calculada: 222,1601; MS hallada: 222,1596

10 **5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina**

MS calculada: 276,1318; MS hallada: 276,1324

5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamina

MS calculada: 222,1601; MS hallada: 222,1609

Preparación 8:

15 **N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]guanidina**

A una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina (275 mg, 1 mmol) en HCl 6N (1 ml) se añadió cianamida (336 mg, 8,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con DCM (10ml). Después se añadió NaOH 2N con pH > 11. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de dietil éter para obtener el compuesto indicado en el título (240 mg, rendimiento 76%) en forma de un sólido blanco. MS calculado: 318,1536; MS hallada: 318,1526

20

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]guanidina

25 MS calculada: 264,1819; MS hallada: 264,1817

N-[4-(terc-butylcarboxamido)-2-metoxifenil]guanidina

MS calculada: 266,1499; MS hallada: 266,1491

Preparación 9:

Ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico

30 A una solución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (5 mg, 29,9 mmol) en H₂O (30 ml) y HCl 37% (30 ml) a 0°C se añadió lentamente una solución de NaNO₂ (2,27 g, 32,9 mmol) en H₂O (10 ml). La solución obtenida se agitó después durante 20 minutos y después se añadió a 0°C a una solución de KI (34,75 g, 7 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas. Después de enfriar en un baño de agua y hielo, el sólido se retiró por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 10% de metabisulfito de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener 3,7 g del compuesto indicado en el título (rendimiento 46%).

35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,90 (s, 3 H) 7,31 (dd, J 1,71 Hz y J 8,05 Hz, 1 H), 7,43 (d, J 1,71 Hz, 1 H), 7,92 (d, J 8,05 Hz, 1 H), 13,15 (b.s., 1H).

Preparación 10:

Terc-butiloxi 4-yodo-3-metoxibenzoato

40 A una solución de ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico (2,7 g, 11 mmol) en diclorometano (40 ml) y terc-butanol (10 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,2 g, 19,2 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó

hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de dietil éter para obtener el compuesto indicado en el título (2,3 g, rendimiento 62%) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,55 (s, 9 H) 3,89 (s, 3 H) 7,27(dd, *J* 1,71 Hz y *J* 8,05 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* 1,71 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* 8,05 Hz, 1 H).

- 5 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

4-[yodo-3-(trifluorometoxi)fenil]4-metilpiperazina

MS calculada: 387,0176; MS hallada: 387,0182

4-yodo-N-(1-metilpiperidin-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida

- 10 MS calculada: 429,0282; MS hallada: 429,0289

Preparación 11:

4-yodo-3-metoxi-N-(1-metilpiperidinil)benzamida

- 15 Una solución de terc-butiloxi 4-yodo-3-metoxibenzoato (250 mg, 0,90 mmol) en dimetilformamida anhidra (8 ml) se trató con N-etil-N,N-diisopropilamina (0,63 ml, 3,6 mmol) y TBTU (404 mg, 1,26 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto indicado en el título (250 mg, rendimiento 71%).MS calculada: 375,0564; MS hallada: 375,0576.

Ejemplo 18

- 20 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

- 25 A una solución de 8-[[4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-2-metoxifenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (300 mg, 0,48 mmol) en 6 ml de THF seco se le añadieron 800 µl de una solución comercial de TBAF en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el disolvente se retiró en vacío. El producto crudo se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento de un 85%.MS calculada: 513,2609; MS hallada: 513,2601

Ejemplo 19

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-formil-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

- 30 A una solución de N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (50 mg, 0,097 mmol) en 1 ml de DCM seco se añadió MnO₂ (68 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, el MnO₂ se filtró y el disolvente se retiró en vacío para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento de un 80%.

Ejemplo 20

- 35 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

- 40 A una solución de N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-formil-2-metoxifenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (50 mg, 0,097 mmol) y N-metil-piperazina (49 mg, 0,49 mmol) en 1 ml de DCM seco se añadió NaBH(AcO)₃ (123 mg, 0,58 mmol) y AcOH (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó mediante Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (DCM / MeOH 9:1) para obtener el compuesto indicado en el título con un rendimiento de un 75%.MS calculada: 595,3504; MS hallada: 595,3498

Ejemplo 21

- 45 **8-[[4-amino-2-metoxifenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

5 A una suspensión de N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-nitrofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (1,4 g, 2,656 mmol) en 27 ml de dioxano se añadió zinc (695 mg, 10,624 mmol) y cloruro de amonio (1,4 g, 26,56 mmol) en 2,7 ml de agua y la mezcla se calentó a 100°C bajo agitación durante 8 horas. La mezcla se enfrió, el material insoluble se filtró y se lavó con acetato de etilo, las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de ácido cítrico, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron en vacío, dejando una espuma rosa como un producto crudo correspondiente al producto indicado en el título, que se utilizó sin ninguna purificación adicional. MS calculada: 498,2612; MS hallada: 498,2600

Ejemplo 21

10 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

15 A una solución agitada de 8-[(4-amino-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (80 mg, 0,158 mmol) en 1,5 ml de CH₂Cl₂ bajo atmósfera de argón se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (20 mg, 0,198 mmol), TFA (0,428 mmol; 2,7 eq.) y triacetoxiborohidruo de tetrametilamonio (63 mg, 0,238 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió NaHCO₃ saturado acuoso y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (97,5/2,5 CH₂Cl₂/CH₃OH) para obtener el producto deseado en forma de una espuma marrón con un rendimiento de un 34%. MS calculada: 582,3187; MS hallada: 582,3195

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

20 **N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

MS calculada: 595,3504; MS hallada: 595,3505

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

25 MS calculada: 596,3344; MS hallada: 596,3342

8-[[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-2-metoxifenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 607,3504; MS hallada: 607,3493

Preparación 12:

30 **N-(2,6-dietilfenil)-8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

35 Se disolvió en etanol anhidro (150 ml) 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 10,4 mmol) preparado tal como se describe en el documento WO2004/104007 y se trató con hidróxido de potasio (5,83 g, 104 mmol) a TA durante 24 horas. El precipitado blanco formado durante la reacción se recogió por filtración. Después, el sólido se suspendió en dimetilformamida anhidra (5,0 ml) y se trató con N-etil-N,N-diisopropilamina (10 ml) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (4,5 g, 14,1 mmol). La mezcla se trató después con 2,6-dietilanilina (2,3 ml, 14,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto indicado en el título. MS calculada: 487,3450; MS hallada: 487,3448.

40 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

8-amino-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 377,2085; MS hallada: 377,2097

Ejemplo 22

45 **8-[(trans-4-aminociclohexil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida**

Se disolvió N-(2,6-dietilfenil)-8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida (500 mg, 1,01 mmol) en CH₃CN (3 ml) y se trató con trans-1,4-diaminaciclohexano (346 mg, 303 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto indicado en el título. MS calculada: 474,2976; MS hallada: 474,2974

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il)amino}-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

MS calculada: 588,3657; MS hallada: 588,3661

Preparación 13:

8-amino-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

A una solución de 2,6-dietilanilina (1,2 ml, 8,32 mmol) y 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (0,760 g, 2,77 mmol) en THF (30 ml) a 0°C se añadió hexametildisilazida de sodio (NaHMDS) en THF (1,0M, 11,0 ml, 11,0 mmol) a lo largo de 30 minutos. La solución marrón resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y después se dejó que se calentara a temperatura ambiente a lo largo de un período de 30 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se extinguió mediante la adición de NH₄Cl (10 ml) acuoso saturado. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, y el sólido crudo se purificó por cromatografía flashen gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95/5) para obtener 0,830 g (rendimiento 80%) del compuesto indicado en el título. MS calculada: 377,2085; MS hallada: 377,2097

Ejemplo 23

De acuerdo con esta misma metodología arriba descrita en la Preparación 13, pero empleando derivados adecuados como materiales de partida, se prepararon análogamente los siguientes compuestos finales:

8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 561,1608; MS hallada: 561,1591

N-(2,6-dietilfenil)-8-{[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calculada: 581,3347; MS hallada: 581,3344

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Nerviano Medical sciences S.r.l.

5 <120> PIRAZOLO-QUINAZOLINAS

<130> NMS 054

10 <160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 80

15 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

20 <223> Cebador directo

<400> 1

ggggacaagt ttgtacaaa aagcaggctt actggaagtt ctgttcagg ggcccgaatc 60

cgaggattta agtggcagag 80

<210> 2

25 <211> 74

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

30 <223> Cebador inverso

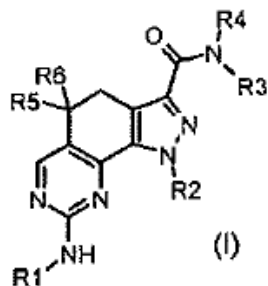
<400> 2

ggggaccact ttgtacaaga aagctggggtt ttattttttt cccctttttt tttcaaaagt 60

cttggaggat gaag 74

REVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5 donde

R1 es un grupo arilo ortosustituido o un grupo heterociclilo o cicloalquilo(C₃-C₇);

R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇) o heterociclilo lineal o ramificado;

R3 es arilo;

10 R4 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o alquilo(C₁-C₆), pudiendo este grupo estar opcionalmente ciclado junto con uno de los átomos del grupo que puede representar R3 para formar un grupo cíclico(C₄-C₇) fusionado;

15 R5 y R6 son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), o están opcionalmente ciclados junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo(C₃-C₇),

siendo "arilo" un grupo carbocíclico o heteroarilo aromático que contiene de 1 a 2 unidades de anillo, fusionadas o unidas entre sí por enlaces simples, siendo aromático al menos uno de los anillos; y comprendiendo cualquier anillo heteroarilo aromático (también conocido como grupo heterociclilo aromático), si está presente, un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

siendo "arilo ortosustituido" un grupo arilo tal como se define más arriba unido a la fracción -NH-, estando dicho arilo siempre sustituido en posición orto, es decir, sobre el átomo de anillo adyacente al que está unido a la fracción -NH-, y que opcionalmente también está sustituido en otras posiciones libres;

25 siendo "heterociclilo" (también conocido como "heterocicloalquilo") un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, donde uno o más átomos de carbono se han sustituido por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre;

siendo "cicloalquilo(C₃-C₇)", por ello incluyendo cicloalquilo(C₄-C₇), un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros todo carbono, que puede contener uno o más enlaces dobles pero que no contiene ningún sistema de electrones π completamente conjugado;

30 siendo "alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado", por consiguiente incluyendo alquilo(C₁-C₄), cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo;

siendo "alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado" cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo;y

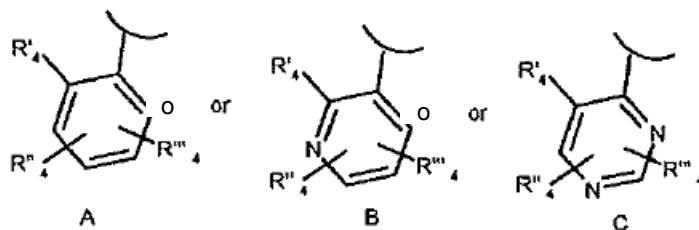
35 siendo "alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado" cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo;

40 pudiendo estar los grupos arilo ortosustituidos, arilo, heterociclilo, cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₄-C₇), alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆) y alquinilo(C₂-C₆) opcionalmente sustituidos (adicionalmente) con uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: un átomo halógeno, grupos nitro, oxo (=O), ciano, alquilo(C₁-C₆), polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo(C₃-C₇), hidroxilo, alcoxi, arilo, heterociclilo, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, heterociclilcarbonilo, alquilidenoamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterocicliloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino,

dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocidilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocidilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocidilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocidilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato;

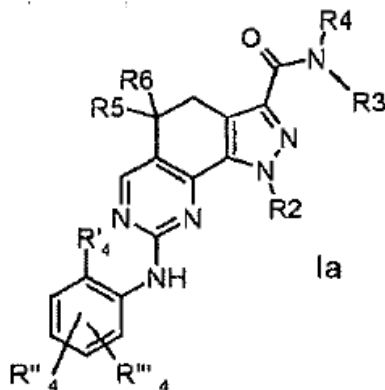
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es un arilo ortosustituido de fórmula A, B o C:



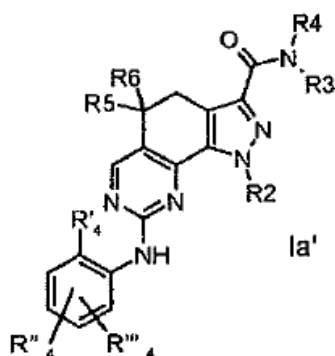
donde R'₄ es un átomo halógeno, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₆), polifluoroalquilo, pofluoroalcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocidilo, cicloalquilo(C₃-C₇), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocidiloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenoaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxyoxycarbonilo, heterocidiloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocidilamino, fomilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocidilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocidilsulfonilamino, fomilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocidilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquifosfonato; R''₄ y R'''₄ son independientemente hidrógeno o tienen uno de los significados arriba indicados para R'₄; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia):



donde R'₄, R''₄ y R'''₄ tienen el significado definido en la reivindicación 2; R₂ es un grupo alquilo(C₁-C₆) o alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido; R₃ es un grupo arilo opcionalmente sustituido; R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) que puede estar opcionalmente unido junto con uno de los átomos del grupo que representa R₃ para formar un grupo cíclico(C₄-C₇) fusionado; y R₅ y R₆ tienen el significado definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia):



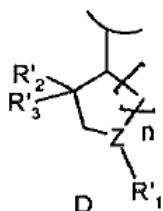
donde R⁴, R^{''}₄ y R^{'''}₄ tienen el significado definido en la reivindicación 2;

R₂ es un grupo alquilo(C₁-C₆) o alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

R₃ es como se define en la reivindicación 1;

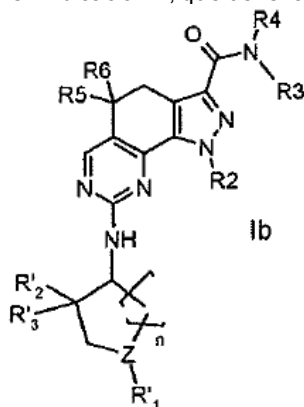
5 R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) que puede estar opcionalmente ciclado junto con uno de los átomos del grupo que representa R₃ para formar un grupo cíclico(C₄-C₇) fusionado; y R₅ y R₆ son un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ es un grupo heterocíclico o cicloalquilo(C₅-C₇) de fórmula D:



10 en la que Z es un átomo de carbono o nitrógeno, n es 1, 2 o 3; R₁ es un átomo de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocídilo, cicloalquilo(C₃-C₇), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocídiloxi, metileno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, cicloalquenoiloxi, heterocídilcarbonilo, alquidenoamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, heterocídiloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocídilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocídilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocídilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocídilsulfonilamino, fomilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, heterocídilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocídilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquifosfonato; y R₂ y R₃ son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₃) opcionalmente ciclado junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo ciclopropilo.

6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ib):



25

donde Z es un átomo de carbono o nitrógeno, n es 1 o 2; R₁ tiene el significado definido en la reivindicación 5 y

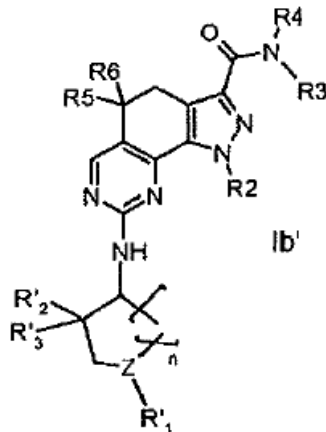
R₂ y R₃ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₂);

R₂ es un grupo alquilo(C₁-C₆) o alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

5 R₃ es un grupo arilo opcionalmente sustituido;

R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) que puede estar opcionalmente cedido junto con uno de los átomos del grupo arilo que representa R₃ para formar un grupo cíclico(C₄-C₇) fusionado; y R₅ y R₆ tienen el significado definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ib'):



donde Z es un átomo de carbono o nitrógeno, n es 1 o 2; R₁ tiene el significado definido en la reivindicación 5; R₂ y R₃ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₂);

R₂ es un grupo alquilo(C₁-C₆) o alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

15 R₃ es un grupo arilo opcionalmente sustituido;

R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) que puede estar opcionalmente cedido junto con uno de los átomos del grupo arilo que representa R₃ para formar un grupo cíclico(C₄-C₇) fusionado; y R₅ y R₆ son un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es uno de los compuestos citados a continuación:

- 1) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 2) N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 25 3) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 4) 8-[(4-carbamoil-2-metilfenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 5) N-(2,6-dietilfenil)-8-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 30 6) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 7) N-(2,6-dietilfenil)-8-{{4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-2-metoxifenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 35 8) N-(2,6-dietilfenil)-8-{{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 9) N-(2,6-dietilfenil)-8-{{2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 10) 4-{{3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino}-3-metoxibenzoato de terc-butilo;
- 40 11) ácido 4-{{3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il}amino}-3-metoxibenzoico;
- 12) N-(2,6-dietilfenil)-8-{{4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxifenil}amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;

- 13) 8-[(4-carbamoil-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 14) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 5 15) 1-metil-8-[(4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil)amino]-N-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 16) N-(2-etilfenil)-1-metil-8-[(4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)-fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 10 17) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-nitrofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 18) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil)amino]-18) 1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 19) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil)-amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 15 20) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 21) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 20 22) N-(2-etilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 23) N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 24) 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 25 25) 3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)-N-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-amina;
- 26) N-(2,6-dimetilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 30 27) N-(2-etil-6-metilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 28) 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(2-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 29) N-1,3-benzotiazol-5-il-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 35 30) N-(2-cloro-6-metilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 31) N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 40 32) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[[2-(hidroxi)etil]carbamoil]-2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 33) 8-[[2-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 34) 8-[[2-ciano-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 45 35) 8-[(2-clorofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 36) 8-[(4-bromo-2-cianofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 37) 8-[(2-bromofenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 50 38) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 39) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(3-pirrolidin-1-ilazetidid-1-il)carbonil]fenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 40) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidid-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 55 41) N-(2,6-dimetilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 42) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 43) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2-metoxietil)amino]fenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 60 44) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 45) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-yodofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 46) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;

- 47) N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil} amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 48) 8-[(5-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 5 49) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 50) N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]-2-metoxifenil} amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 10 51) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-metoxifenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 52) N-(2,6-dietilfenil)-8-({2-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil} amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 53) 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il} amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 15 54) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida, clorhidrato;
- 55) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-(etenilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 20 56) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[[2-(metilamino)etil]sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 57) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 58) 8-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 25 59) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 60) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 30 61) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 62) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 63) 8-[(1-acriolilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 35 64) 8-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 65) 8-([1-[(3-cloropropil)sulfonil]piperidin-4-il]amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 40 66) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[1-(N-metil-beta-alanil)piperidin-4-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 67) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[1-(N,N-dimetil-beta-alanil)piperidin-4-il]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 68) N-(2,6-dietilfenil)-8-([1-etilpiperidin-4-il]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 45 69) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[[3-(metilamino)propil]sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida, clorhidrato;
- 70) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 50 71) N-(2,6-dietilfenil)-8-([1-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]piperidin-4-il]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 72) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[[2-piperidin-1-iletil]sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 73) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[[2-morfolin-4-iletil]sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 55 74) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-([1-[[2-pirrolidin-1-iletil]sulfonil]piperidin-4-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 75) 8-([1-[(2-aminoetil)sulfonil]piperidin-4-il]amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 60 76) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 77) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 78) 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il} amino)-3-metilbenzoato de terc-butilo;

- 79) N-(2,6-dietilfenil)-8-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 80) 8-((1-((3-clorometil)sulfonil)piperidin-4-il)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 5 81) 8-((4-amino-2-metoxifenil)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 82) N-(2,6-dietilfenil)-8-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)carbonil)amino)fenil)-amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 10 83) ácido 4-((3-((2,6-dietilfenil)carbamoil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il)amino)-3-metilbenzoico;
- 84) N-(2,6-dietilfenil)-8-((4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 85) N-(2,6-dietilfenil)-8-((4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)-2-metilfenil)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 15 86) trifluoroacetato de N-(2,6-dietilfenil)-8-((4-((4-(dimetilamino)butanoil)amino)-2-metoxifenil)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 87) 8-((4-bromo-2-clorofenil)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 20 88) 8-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 89) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-((2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 90) 8-((2-cloro-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 25 91) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-((2-metil-4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 92) 8-((2-cloro-4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 30 93) N-(2,6-dietilfenil)-8-((4-((4-hidroxiciclohexil)amino)-2-metoxifenil)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 94) N-(2,6-dietilfenil)-8-((2-metoxi-4-((3-piperidin-1-ilpropanoil)amino)fenil)-amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 95) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-((2-metil-4-((4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)-fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 35 96) 8-((4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-2-metoxifenil)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 97) 8-((4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2-metoxifenil)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 40 98) N-(2,6-dietilfenil)-8-((4-(hidroximetil)-2-metoxifenil)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 99) N-(2,6-dietilfenil)-8-((2-metoxi-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 100) 4-((3-((2,6-dietilfenil)carbamoil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il)amino)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 45 101) N-(2,6-dietilfenil)-8-((3,3-dimetil-1-((2-(metilamino)etil)sulfonil)piperidin-4-il)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 102) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-((1-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)piperidin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 50 103) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-((1-((trifluorometil)sulfonil)piperidin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 104) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-((1-(1H-pirazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 105) N-(2,6-dietilfenil)-8-((1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 55 106) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-((1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil)piperidin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 107) N-(2,6-dietilfenil)-8-((1-(dimetilsulfamoil)piperidin-4-il)amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 60 108) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-((1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 109) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-((1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 110) 8-((1-((4-(acetilamino)fenil)sulfonil)piperidin-4-il)amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;

- 111) clorhidrato de 8-({1-[(4-aminofenil)sulfonil]piperidin-4-il}amino)-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 112) N-(2,6-dietilfenil)-8-({1-[(2-hidroxi-etil)sulfonil]piperidin-4-il}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 5 113) N-(2,6-dietilfenil)-8-({1-[(2-metoxi-etil)sulfonil]piperidin-4-il}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 114) 8-[(trans-4-aminociclohexil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 115) N-(2,6-dietilfenil)-8-([2-(etilamino)etil]sulfonil]piperidin-4-il}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 10 116) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[(5-metilisoxazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 117) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 15 118) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-(pirimidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 119) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-(1H-pirrol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 20 120) N-(2,6-dietilfenil)-8-({1-(1H-imidazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 121) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-(piridin-3-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 122) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-(piridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 25 123) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-(1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 124) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-(tiofen-3-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 30 125) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-(piridin-4-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 126) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-({1-(1H-pirrol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida;
- 127) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-[[trans-4-({[2-(metilamino)etil]sulfonil]amino)-ciclohexil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida; y
- 35 128) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-fornil-2-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida.

9. Composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 10. Compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para un uso terapéutico.
11. Compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas a una actividad alterada de la proteína quinasa.
- 45 12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque la actividad alterada de la proteína quinasa es MPS-1.
13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque la enfermedad causada por y/o asociada a una actividad alterada de la proteína quinasa es cáncer o una enfermedad proliferativa celular.
- 50 14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, caracterizado porque el cáncer se selecciona entre carcinomas tales como carcinoma de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de línea linfocítica, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma por trileucocitos y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de línea mielocítica, incluyendo leucemias mielocíticas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y
- 55

rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi mesotelioma, tumores altamente aneuploides y tumores que sobreexpresan componentes del punto de control mitótico, como MPS1, MAD2, MAD1, BUB1, BUBR1, BUB3 y otros.

5

- 15.** Método *in vitro* para inhibir la actividad de la proteína quinasa, que comprende poner en contacto dicha quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1.