

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 588**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2012 E 12700566 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2668188**

54 Título: **Derivados tricíclicos, procedimiento para su preparación y su uso como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

26.01.2011 EP 11152189

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

17.10.2016

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CALDARELLI, MARINA;
CASUSCELLI, FRANCESCO;
DONATI, DANIELE;
MIRIZZI, DANILO;
QUARTIERI, FRANCESCA y
SILVAGNI, MARCO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 586 588 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados tricíclicos, procedimiento para su preparación y su uso como inhibidores de quinasa

5 CAMPO TÉCNICO

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

10 Por lo tanto los compuestos de esta invención son útiles, en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad de proteína quinasa desregulada. La presente invención también proporciona procedimientos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y describe procedimientos para tratar enfermedades usando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

El mal funcionamiento de las proteína quinasas (PK) es el distintivo de numerosas enfermedades. Una gran proporción de los oncogenes y protooncogenes implicados en cánceres humanos codifican PK. Las actividades potenciadas de las PK también están implicadas en muchas enfermedades no malignas, tales como la hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociadas con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postquirúrgica.

20 Las PK también están implicadas en afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK también pueden tener una función principal en la patogénesis y desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

Para una referencia general al mal funcionamiento o desregulación de las PK véase, por ejemplo, *Biology* 1999, 3, 459 - 465 y *Carcinogenesis* 2008, 29, 1087-1091.

30 El uso de inhibidores mitóticos en la terapia del cáncer es una estrategia clínica ampliamente aceptada para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres humanos. Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y los alcaloides de la vinca (p. ej., vincristina y vinblastina) funcionan estabilizando o desestabilizando microtúbulos con consecuencias catastróficas en las células que avanzan por la mitosis. Son productos terapéuticos de primera línea para varios tipos de tumores y de segunda línea en los cánceres de ovario, mama, pulmón, vejiga y esófago refractarios a cisplatino (taxanos). Sin embargo, debido a la función de los microtúbulos en procedimientos tales como el movimiento celular, fagocitosis y transporte axonal, con estos agentes se observan con frecuencia algunas toxicidades tales como neuropatía periférica. El avance a través de la mitosis es un requisito de todas las células que proliferan y por lo tanto las terapias para el cáncer que tienen nuevos objetivos en la mitosis, en general se pueden aplicar a una amplia variedad de tipos de tumores.

40 Algunas proteínas quinasas tienen funciones en la orquestación del ciclo celular y algunas de ellas ya son objeto de las terapias dirigidas en el marco oncológico, incluyendo Cdk-2 y Aurora-A. La fidelidad de la mitosis es de gran importancia y existen varios "puntos de control" en las células normales para mantener la integridad de los cromosomas durante el ciclo celular.

45 El punto de control del ensamblaje del huso (SAC) es específicamente necesario para la segregación de cromosomas adecuada en las dos células hijas tras la división celular. Asegura que las cromátidas hermanas alineadas en la placa metafásica no se separan antes de la unión bipolar de todos los cromosomas duplicados al huso mitótico (Revisado en Musacchio A. y Salmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*, May; 8(5): 379-93, 2007).

50 Incluso un solo cromosoma no alineado es suficiente para producir la señal de SAC, es una ruta estrechamente regulada que finalmente produce la inhibición de la anafase que promueve la poliubiquitinación mediada por el complejo promotor de anafase/ciclosoma (APC/C) y degradación de los dos componentes mitóticos clave: la ciclina B1 y la securina. La securina se requiere específicamente para lograr la separación de las cromátidas hermanas y la transición de anafase, en lugar de que la ciclina B1 inactive la quinasa mitótica primaria CDK1 que promueve la salida mitótica (Revisado en Musacchio A. y Salmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*, May; 8(5): 379-93, 2007).

60 Ya se ha identificado un grupo grande de proteínas que tienen una función en las funciones de SAC: la quinasa MPS1 humana (huso monopolar 1), conocida también como TTK, tiene verdaderamente una función principal. La MPS1 es una tirosina y serina/treonina quinasa doble altamente conservada de levaduras a mamíferos. El genoma humano codifica solo un miembro de la familia de genes MPS1, que no tiene una alta similitud de secuencia con otras proteínas quinasas.

65 La MPS1 es una enzima reguladora del ciclo celular que es regulada por aumento y activada en la mitosis tras fosforilación (Stucke VM, y col., *Embo J.* 21 (7): 1723, 002).

- En *Saccharomyces cerevisiae*, MPS1 controla la duplicación del cuerpo polar del huso (Winey M. y col., *J. Cell Biol.* 114:745, 1991), ensamblaje del huso (Jones, M.H. y col., *Curr. Biol.* 15: 160, 2005) y el punto de control de ensamblaje del huso (Weiss y Winey, *J. Cell. Biol.* 132:111, 1996). En su lugar, en eucariotas superiores la actividad de la MPS1 quinasa está principalmente implicada en la regulación y funciones del SAC (Jelluma, N. y col., *Cell* 132: 233, 2008).
- Los experimentos con ARN de interferencia indican que en ausencia de MPS1, las funciones de SAC están comprometidas: la duración mitótica se reduce y las células se dividen rápidamente sin alineamiento de la placa metafásica, lo que finalmente produce aneuploidización aberrante, catástrofe mitótica y deja de ser 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 apoyar estos resultados, se ha descrito una molécula pequeña inhibidora de MPS1 competidora por ATP, y aunque no tiene un perfil de selectividad definido, se ha mostrado que es capaz de inactivar las funciones del SAC, inactivar la parada mitótica mediada por nocodazol y taxol y promover la muerte celular, principalmente en líneas celulares tumorígenas (Schmidt y col., *EMBO Rep.* 6(9): 866, 2005).
- A pesar de que la mayoría de los tumores son aneuploides, nunca se ha encontrado una MPS1 mutada en un cáncer, por el contrario, se ha encontrado su regulación por aumento en una serie de tumores de distintos orígenes como cáncer de vejiga, de tiroides, mama y próstata anaplásicos (Yuan B. y col., *Clin. Cancer Res.*, 12(2): 1121, 2006). Además, se ha encontrado en la firma de expresión de los 25 genes principales expresados en exceso en la CIN (inestabilidad cromosómica) y en tumores aneuploides que predicen el desenlace clínico en el cáncer de mama y de pulmón, meduloblastoma, glioma, mesotelioma y linfoma (Carter S. L. y col., *Nat. Genet.* 38 (9): 1043, 2006). Finalmente, su expresión es muy elevada en tumores metastásicos y se ha encontrado que se expresa en exceso en cánceres de mama con mutaciones en p53 (Bertheau P. y col., *Plos Med.* 4(3): e90, 2007).
- Junto con el hecho de que también se ha encontrado una regulación por aumento de otros componentes del SAC, como MAD2, BUBR1 o BUB1, en diferentes tumores (De Carcer G. y col., *Curr. Med. Chem.* 14(9): 969, 2007), parece que las funciones del SAC podrían ser necesarias y esenciales para mantener la capacidad de segregación de las células tumorales con alta tasa de aneuploidía, y se prevé, en particular, la selectividad tumoral de los inhibidores del SAC para tumores de alta tasa de aneuploidía como los carcinomas de colon, pulmón y mama (Kops G. J. y col., *Nat. Rev. Cancer*, 5: 773, 2005).
- Finalmente, se ha mostrado que la inducción masiva de aneuploidía y la desregulación del SAC reducen la tumorigénesis en ratones propensos a tumores, lo que sostiene la hipótesis de que la inhibición del SAC podría conferir inhibición del crecimiento tumoral (Weaver y col., *Cancer Cell* 11(1): 25, 2007). Por lo tanto, por estas razones, la atenuación farmacológica de MPS1 puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de varios cánceres diversos.
- Originalmente identificadas por mutagénesis provírica en un modelo de linfoma de ratón, las PIM (PIM1, PIM2 y/o PIM3 a lo largo de esta memoria descriptiva) son proteína-serina/treonina quinasa. Las PIM son expresadas en poca cantidad en tejidos normales y expresadas en exceso o incluso mutadas en un número discreto de cánceres humanos, incluyendo linfoma, leucemia, cánceres de próstata, páncreas y gástrico [Shah y col. *Eur. J. Cancer*, 44, 2144-51, (2008)].
- Las PIM quinasa son constitutivamente activas y su actividad mantiene el crecimiento y supervivencia de células tumorales in vitro e in vivo por la modificación de un número creciente de sustratos comunes así como específicos de isoforma, incluyendo varios reguladores del ciclo celular y mediadores de apoptosis. PIM1 pero no PIM2 parece que también media el retorno y migración de células hematopoyéticas normales y malignas regulando la expresión del receptor de quimioquinas de la superficie [Brault y col. *Haematologica* 95 1004-1015 (2010)].
- Hay cada vez más pruebas de que las PIM1 y PIM2 quinasa pueden estar implicadas en mediar los efectos oncogénicos de oncogenes asociados a leucemias mieloides agudas (AML). En particular, la función oncogénica de las mutaciones de FLT3 (mutaciones ITD y KD, presentes en 30% de AML) y/o translocaciones que implican el gen MLL (que ocurre en 20% de las AML), [Kumar, y col. *J. Mol. Biol.* 348, 183-193, (2005)]. PIM1 es más expresada en células de AML transformadas por FLT3-ITD que en células de la médula ósea de tipo natural. Los datos sugieren que la inhibición de PIM1 así como de PIM2 puede mediar la muerte dependiente de FLT3-ITD en células de AML. Es interesante, que las células transformadas por las mutaciones de FLT3 que confieren resistencia a moléculas pequeñas inhibidoras de tirosina quinasa, todavía eran sensibles a la inactivación génica de PIM2, o PIM1 y PIM2 por ARNi, [Kim y col., *Blood* 105, 1759-67, (2005)].
- Además, se ha descrito que PIM2 es expresada en exceso y está asociada con el avance de varios tumores malignos que se originan a partir del linaje de linfocitos B tales como leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL) o mieloma [Cohen y col. *Leuk. Lymphoma* 94 51 2004, Huttmann y col. *Leukemia* 20 1774 (2006)].
- Es interesante ver que parece que las PIM y AKT/PKB tienen funciones parcialmente redundantes en la mediación

del crecimiento y supervivencia de células hematopoyéticas, lo más probablemente debido a sustratos que soplan como BAD, p21^{WAF1/CIP1}, p27^{KIP1} o Cot/Tpl-2 [Choudhary y col., *Mol Cell.* 36 326-39 (2009)].

5 Se ha mostrado que las PIM quinasas controlan la proliferación y supervivencia resistentes a la inhibición de mTOR (rapamicina). Por lo tanto, una combinación de moléculas pequeñas inhibitoras que se dirigen a varias quinasas de supervivencia puede ser esencial para una poderosa plataforma terapéutica para el cáncer [Amaravadi R., y col. *J. Clin. Invest.* 2005, 115 (10) 2618-24]. La síntesis de proteínas oncogénicas a través de la proteína 1 de unión a eIF4E (4E-BP1) parece que es independiente de mTOR y controlada por PIM-2. Estas observaciones sugieren que el complejo de inicio de traducción de eIF4F oncogénico podría ser bloqueado con moléculas pequeñas inhibitoras de PIM2 [Tamburini J. y col. *Blood* 2009, 114 (8), 1718-27 y Brault L. y col. *Haematologica* 2010, 95 (6) 1004-1015].

15 Se describen derivados de tetrahidrobenzociclohepteno conocidos en la técnica como agentes inmunosupresores y para el tratamiento y prevención de afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios, en el documento WO2009/089305.

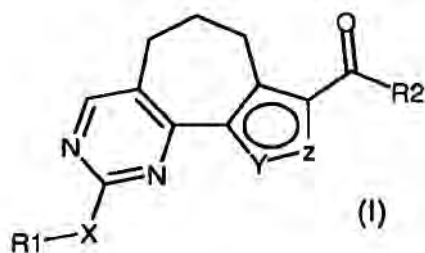
Se describen derivados de tetrahidrocicloheptapirimidina conocidos en la técnica como inhibidores de proteína quinasas en el documento WO2005/037843.

20 A pesar de estos desarrollos, todavía son necesarios agentes eficaces para dichas enfermedades.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

25 Los autores de la presente invención ahora han descubierto que los compuestos de fórmula (I), descritos a continuación, son inhibidores de quinasa y por lo tanto son útiles en terapia como agentes antitumorales y en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios carecen de los inconvenientes mencionados asociados con los fármacos antitumorales actualmente disponibles.

30 Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto tricíclico sustituido de fórmula (I)



donde:

35 **R1** es hidrógeno, halógeno o grupo seleccionado de amino, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

40 **X** es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado de -NR', -CONR', -NH-CO-NH-, -O-, -S-, -SO₂-, y -OSO₂-, donde **R'** es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

45 uno de **Y** y **Z** es nitrógeno y el otro es N-R₃, donde **R₃** es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo o es un grupo - (CH₂)_n-, donde n es 2 o 3, formando un anillo con R₂, o

Y es oxígeno y **Z** es nitrógeno, o

Y es nitrógeno y **Z** es oxígeno;

50 **R2** es un grupo seleccionado de -NR''R''', -N(OR''')R'' y OR'', donde **R''** y **R'''** son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R'' y R''' puede formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;

55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 donde cualquiera de los grupos **R1, R2, R3, R', R''** y **R'''** puede estar opcionalmente sustituido, en cualquiera de sus posiciones libres, con uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos, independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo perfluorado, alcoxi perfluorado, alquenoilo, alquinoilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicliilcarboniloxi, alquilidenaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicliiloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, heterocicliilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato; y, a su vez, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar además sustituido con uno o más de los grupos mencionados antes.

La presente invención también proporciona procedimientos de síntesis de derivados tricíclicos sustituidos, representados por la fórmula (I), preparados por un procedimiento que consiste en transformaciones sintéticas estándar e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos.

La presente solicitud describe un procedimiento para tratar enfermedades causadas y/o asociadas con la actividad de proteína quinasa desregulada, en particular de ABL, ACK1, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, BUB1, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CHK1, CK2, EEF2K, EGFR1, EphA2, EphB4, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, Haspin, IGFR1, IKK2, IR, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, LCK, LYN, MAPKAPK2, MELK, MET, MNK2, MPS1, MST4, NEK6, NIM1, P38alfa, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PIM3, PKAalfa, PKCbeta, PLK1, RET, ROS1, SULU1, Syk, TLK2, TRKA, TYK, VEGFR2, VEGFR3, ZAP70, más en particular MPS1, PIM1, PIM2, PIM3.

Un procedimiento preferido es tratar una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad de proteína quinasa desregulada, del grupo que consiste en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos autoinmunitarios y neurodegenerativos.

Otro procedimiento preferido es tratar tipos específicos de cáncer que incluyen, pero no se limitan a: carcinoma, tal como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkiniano, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico, incluyendo leucemias mielocíticas aguda y crónica, 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 pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma, tumores con alta tasa de aneuploidía y tumores que expresan en exceso el punto de control mitótico.

Otro procedimiento preferido es tratar trastornos de proliferación celular específicos tales como, por ejemplo, hiperplasia benigna prostática, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis posquirúrgica.

Otro procedimiento preferido es para tratar enfermedades y trastornos inmunitarios asociados a células, tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, por ejemplo, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino (EII), enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, colitis ulcerativa, diverticulosis, miastenia gravis, vasculitis, psoriasis, esclerodermia, asma, alergia, esclerosis sistémica, vitíligo, artritis tal como osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante.

Otro procedimiento preferido es para tratar infecciones víricas, en particular para prevenir el desarrollo de SIDA en individuos infectados por el VIH.

Otro procedimiento preferido es para tratar trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

Además, la presente solicitud también describe la inhibición de la angiogénesis tumoral y metástasis, así como el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra huésped.

65

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido antes, y uno o más excipientes, vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos antineoplásicos conocidos, tales como terapia con radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasa, 10 inhibidores de tirosina quinasa, agentes anti-receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EFGR, agentes antiangiogénicos (p. ej., inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

15 La presente invención describe además un procedimiento in vitro para inhibir la actividad de proteína quinasa, que comprende poner en contacto la quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes.

Además, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo 20 farmacéuticamente aceptable, como se ha definido antes, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia antineoplásica.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente 25 aceptable, como se ha definido antes, para usar como un medicamento.

Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se ha definido antes, para usar en un procedimiento de tratamiento del cáncer.

30 Salvo que se especifique de otra forma, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) por sí mismos, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprende, la presente invención incluye todos los hidratos, solvatos, complejos, vehículos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

35 En otras palabras, si se obtienen fácilmente a partir de los compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes, sus isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, vehículos y N-óxidos también son objeto de la presente invención.

Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto donde se convierte este mismo compuesto de 40 fórmula (I) in vivo, por ejemplo, tras administración a un mamífero que lo necesite. Sin embargo, típicamente, sin representar un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado se puede convertir en una variedad de compuestos, por ejemplo incluyendo derivados más solubles como derivados hidroxilados, que son fácilmente excretados. Por lo tanto, dependiendo de la ruta metabólica donde esto se produce, cualquiera de estos derivados hidroxilados se puede considerar como un metabolito de los compuestos de fórmula (I).

45 Los profármacos son cualesquiera compuestos unidos covalentemente, que liberan in vivo el fármaco original activo de acuerdo con la fórmula (I).

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

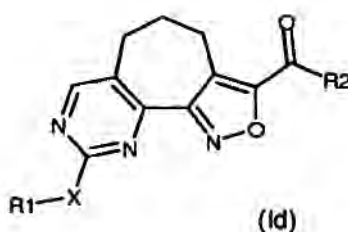
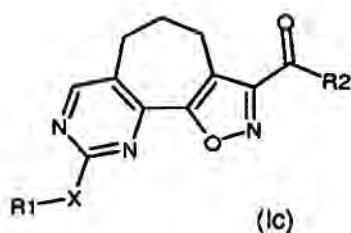
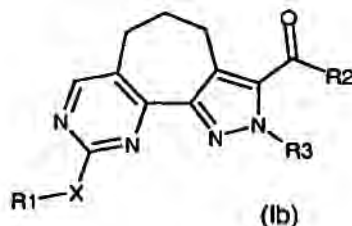
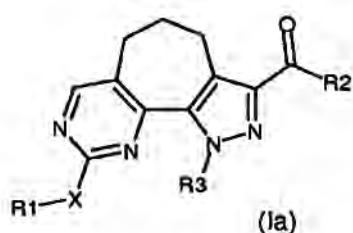
50 Si está presente un centro estereogénico u otra forma de un centro isomérico en un compuesto de la presente invención, se pretende que todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros, estén cubiertas en el presente documento.

Los compuestos que contienen un centro estereogénico se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla 55 enriquecida en un enantiómero, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos donde los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto el isómero cis (Z) como trans (E) están dentro del alcance de esta invención.

60 En los casos donde los compuestos pueden existir en forma de tautómeros, tal como tautómeros ceto-enólicos, cada forma tautómera se contempla como que está incluida en esta invención exista en equilibrio o predominantemente en una forma.

En el caso donde **Y** es N-R3 y **Z** es N, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula general (Ia); en el caso donde **Y** es N y **Z** es N-R3, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula general (Ib); en el caso donde **Y** es O y **Z** es N, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula general (Ic); en el caso donde **Y** es N y **Z** es 65

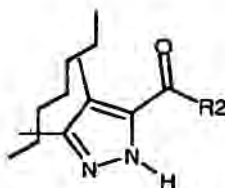
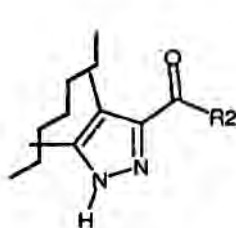
O, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula general (Id), a continuación:



5 donde R1, X, R2 y R3 son como se han definido antes.

Salvo que se proporcione de otra forma, cuando en los compuestos de fórmula (a) o (b) R3 es hidrógeno, solo se indica una de las formas tautómeras, estando previsto todavía que la restante esté comprendida dentro del alcance de la invención:

10



15

El término "arilo" incluye hidrocarburos carbocíclicos o heterocíclicos con 1 a 2 restos de anillos, condensados o unidos entre sí por enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos es aromático; si está presente, cualquier hidrocarburo heterocíclico aromático denominado también grupo heteroarilo, comprende un anillo de 5 a 6 miembros, con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

20

Los ejemplos de grupos arilo de acuerdo con la invención son, por ejemplo, fenilo, bifenilo, α - o β -naftilo, dihidronaftilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranoilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo, y similares.

25

Con el término "heterociclilo" (también conocido como "heterocicloalquilo") se pretende indicar un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 7 miembros, donde uno o más átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

30

Con el término "cicloalquilo C₃-C₇" se pretende indicar, salvo que se indique de otra forma, anillo monocíclico de 3 a 7 miembros todos carbonos, que puede contener uno o más dobles enlaces pero no tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno.

35

Con la expresión "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", que abarca por lo tanto alquilo C₁-C₄, se pretende indicar cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Con la expresión "alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado" se pretende indicar cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, y similares.

5 Con la expresión "alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado" se pretende indicar cualquiera de los grupos tales como, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo, y similares.

De acuerdo con la presente invención y salvo que se indique otra cosa, cualquiera de los grupos R₁, R₂, R₃, R', R" y R''' puede estar opcionalmente sustituido, en cualquiera de sus posiciones libres, con uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos, independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo perfluorado, alcoxi perfluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquenilo, heterociclicarbonilo, alquilidenaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, alcoxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclicarbonilo, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclicarbonilamino, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilalcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclicarbonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclicarbonilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquiltiofosfonato.

20 A su vez, cuando sea adecuado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar además sustituido con uno o más de los grupos mencionados antes.

En relación con esto, con el término "halógeno" se pretende indicar un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

25 Con el término "ciano" se pretende indicar un resto -CN.

Con el término "nitro" se pretende indicar un grupo -NO₂.

30 Con el término "alquenilo" o "alquinilo" se pretende indicar cualquiera de los grupos alquilo C₂-C₆ lineales o ramificados mencionados antes, que además llevan un doble o triple enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo o alquinilo de la invención son, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo, y similares.

35 Con la expresión "alquilo polifluorado" o "alcoxi polifluorado" se pretende indicar cualquiera de los grupos alquilo o alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores, que están sustituidos con más de un átomo de flúor, tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

40 Con los términos "alcoxi", "ariloxi", "heterociclioxi" y derivados de los mismos, se pretende indicar cualquiera de los grupos alquilo C₁-C₆, arilo o heterociclilo unidos al resto de la molécula por un átomo de oxígeno (-O-).

45 A partir de todo lo anterior, está claro para el experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre sea un nombre compuesto tal como, por ejemplo, arilamino, debe considerarse construido de forma convencional por las partes de las cuales deriva, p. ej., por cualquier grupo amino que está además sustituido con arilo, donde el arilo es como se ha definido antes.

Igualmente, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, cicloalquilo, alcoxycarbonilo y similares, incluyen grupos donde los restos alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₇ y heterociclilo son como se han definido antes.

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

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también incluyen las sales con base inorgánicas u orgánicas, p. ej., hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, en especial de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminos acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

65 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos donde: X es un grupo -NH- y R₂ es un grupo seleccionado de -NHR", -N(OR''')R" y -OR", donde R" es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclicarbonilalquilo; donde cualquiera de los grupos R₂, R" y R''' puede estar opcionalmente sustituido como se ha

definido antes, y R^{'''}, Y, Z, R1 y R3 son como se han definido antes.

5 Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde X es un grupo -O- y R2 es un grupo seleccionado de -NHR^{''}, -N(OR^{'''})R^{''} y -OR^{''}, donde R^{''} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; donde cualquiera de los grupos R2, R^{''} y R^{'''} puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes, y R^{'''}, Y, Z, R1 y R3 son como se han definido antes.

10 Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde X es un grupo -S- y R2 es un grupo seleccionado de -NHR^{''}, -N(OR^{'''})R^{''} y -OR^{''}, donde R^{''} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; donde cualquiera de los grupos R2, R^{''} y R^{'''} puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes, y R^{'''}, Y, Z, R1 y R3 son como se han definido antes.

15 Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde X es un enlace y R2 es un grupo seleccionado de -NHR^{''}, -N(OR^{'''})R^{''} y -OR^{''}, donde R^{''} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; donde cualquiera de los grupos R2, R^{''} y R^{'''} anteriores puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes, y R^{'''}, Y, Z, R1 y R3 son como se han definido antes.

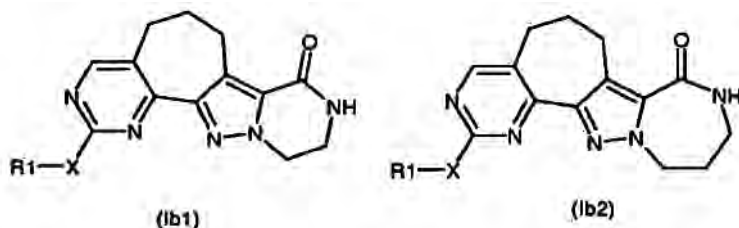
20 Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde X es un grupo -NH- y R2 es un grupo -NHR^{''} o -N(OR^{'''})R^{''} donde R^{''} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo; y R^{'''}, Y, Z, R1 y R3 son como se han definido antes.

25 Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde X es un grupo -O- y R2 es un grupo -NHR^{''} o -N(OR^{'''})R^{''} donde R^{''} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo; donde cualquiera de los grupos R2, R^{''} y R^{'''} anteriores puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes, y R^{'''}, Y, Z, R1, R3 son como se han definido antes.

30 Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde X es un grupo -S- y R2 es un grupo -NHR^{''} o -N(OR^{'''})R^{''} donde R^{''} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo; donde cualquiera de los grupos R2, R^{''} y R^{'''} anteriores puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes, y R^{'''}, Y, Z, R1, R3 son como se han definido antes.

35 Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde X es un enlace y R2 es un grupo -NHR^{''} o -N(OR^{'''})R^{''} donde R^{''} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo; donde cualquiera de los grupos R2, R^{''} y R^{'''} anteriores puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes, y R^{'''}, Y, Z, R1, R3 son como se han definido antes.

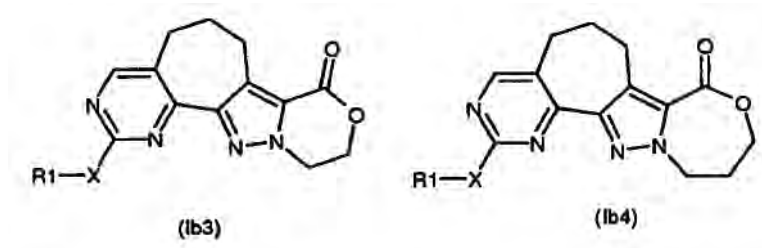
40 Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde R2 es NH y R3 es un grupo -(CH₂)_n, donde n es 2 o 3, es decir, compuestos de fórmula (Ib1) y (Ib2):



45 donde

X y R1 tienen cualquiera de los significados definidos en la fórmula (I).

50 Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde R2 es O y R3 es un grupo -(CH₂)_n, donde n es 2 o 3, es decir, compuestos de fórmula (Ib3) y (Ib4):



donde

5 X y R1 tienen cualquiera de los significados definidos en la fórmula (I).

Compuestos específicos preferidos de fórmula (I) son los compuestos citados a continuación:

- 10 1) 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 2) 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 15 3) 9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 4) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 20 5) N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-9-[[2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 6) 9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo
- 25 7) N-bencil-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 8) 9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-N-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 30 9) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 35 10) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 11) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 40 12) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 13) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 45 14) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 50 15) N-(2-etilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 16) 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-N-[(1S)-2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 55 17) 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-

- d]pirimidina-3-carboxamida
- 18) 9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-N-[(1S)-2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 5 19) 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 20) N-(2,6-dimetilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 10 21) 9-[[4-(dimetilamino)-2-metoxifenil]amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 15 22) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 23) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 20 24) N-(2,6-dietilfenil)-9-[(2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 25 25) N-(2,6-dietilfenil)-9-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 26) 9-[[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-2-metoxifenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 30 27) N-(2-etil-6-metilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 28) N-ciclohexil-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 35 29) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 30) 9-amino-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 40 31) 1-[3-(dimetilamino)propil]-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 32) 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 45 33) 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il}amino)-3-metoxibenzoico
- 34) ácido 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il}amino)-3-(trifluorometoxi)benzoico
- 50 35) N-(2,6-dietilfenil)-9-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 55 36) N-(2,6-dietilfenil)-9-[(2-metoxi-4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 37) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 60 38) N-(2,6-dietilfenil)-9-[(2-metoxi-4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 39) 9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 65

- 40) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoksi)fenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d] pirimidina-3-carboxamida
- 5 41) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-[[4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-2-(trifluorometoksi)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 42) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-(trifluorometoksi)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 10 43) N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-({4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoksi)fenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 44) 9-amino-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 15 45) 1-metil-9-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 46) 1-metil-9-[(4-nitrofenil)amino]-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 20 47) 1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 48) N-(2,6-dietilfenil)-1-(4-metoxibencil)-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 25 49) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 50) 1-metil-9-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-amino)-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 30 51) 9-[(4-acetilfenil)amino]-1-metil-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 52) N-(2,6-dietilfenil)-1-etil-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 35 53) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 40 54) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 55) N-(2,6-dietilfenil)-1-(3-hidroxiopropil)-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 45 56) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 57) N-(2,6-dietilfenil)-1-(3-hidroxi-bencil)-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 50 58) N-(2,6-dietilfenil)-1-[3-(dimetilamino)propil]-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 55 59) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 60) N-(2,6-dietilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-9-[[2-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 60 61) N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 62) N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 65

- 63) N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-etil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 5 64) N-(2,6-dietilfenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 65) 9-[(5-bromo-2-metilfenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 10 66) 1-metil-9-[(5-nitro-1H-bencimidazol-2-il)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 67) 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 15 68) 1-metil-9-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 69) N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 20 70) 1-(2-aminoetil)-N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 71) N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-(2-idroxietyl)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 25 72) N-metoxi-N,1-dimetil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 30 73) 1-metil-9-(fenilamino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 74) N-(2-metoxietil)-1-metil-9-(fenilamino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 75) N-(2-metoxietil)-1-metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]-amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 35 76) 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 40 77) 1-metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 78) 3-({9-(bencilamino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-3-il}carbonil)amino)-N,N,N-trimetilpropan-1-aminio
- 45 79) 9-(bencilamino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 80) N-(2-metoxietil)-1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 50 81) 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-9-(fenilamino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta(1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 82) 9-(bencilamino)-N-(2-metoxietil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 55 83) 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 84) 1-(2-idroxietyl)-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 60 85) N-(2-metoxietil)-1-metil-9-[[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 86) 1-metil-9-[[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 65

87) 1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

88) 1-metil-9-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

5 89) 1-metil-9-[4-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

90) 9-(4-metoxifenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

10 91) 1-metil-9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

92) ácido 1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico

15 93) 2-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

94) 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

20 95) 9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

96) 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

25 97) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

98) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

30 99) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

100) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida y

35 101) N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida.

Se prefieren además las sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos anteriores 1-101.

40 Para una referencia a cualquier compuesto de fórmula (I) específico de la invención, opcionalmente en forma de una sal, hidrato, solvato, complejo, metabolito, profármaco, vehículo, N-óxido, del mismo, véase la sección experimental y reivindicaciones.

45 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, usando las rutas de reacción y esquemas sintéticos descritos a continuación, usando las técnicas disponibles en la materia y materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de algunas realizaciones de la presente invención se describe en los siguientes ejemplos, pero los expertos en la materia reconocerán que las preparaciones descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención, se puede llevar a cabo por modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo de forma adecuada grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones rutinarias de condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones a las que se hace referencia en el presente documento o conocidas en la materia, se reconocerá que son adaptables para preparar otros compuestos de la invención.

55 Se muestra un esquema detallado de implementación del procedimiento anterior en las figura 1, 2 y 3.

La fig. 1 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula (Vab), (Va) y (Vb) que son compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde uno de **Y** y **Z** es nitrógeno y el otro es N-R3, donde R3 es como se define en la fórmula (I).

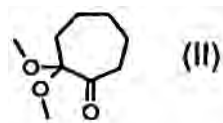
60 La fig. 2 ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Vc) y (Vd), que son compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de fórmula (I), donde **Y** es oxígeno y **Z** es nitrógeno, o **Y** es nitrógeno y **Z** es oxígeno.

La fig. 3 ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I), partiendo de compuestos de fórmula (Vab), (Va), (Vb), (Vc) o (Vd), como se ha definido antes.

65

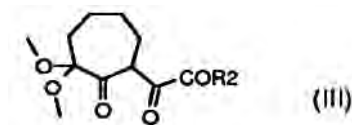
Con referencia a la figura 1, un procedimiento de la presente invención comprende:

Etapas A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), preparado como se describe en *J. Org. Chem.*, 1987, 2050:



con oxalato de dietilo u oxalato de dimetilo, en presencia de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$;

Etapas B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) resultante:

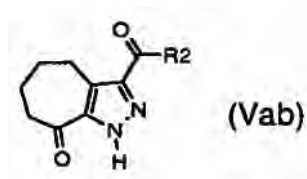


en donde R2 es etoxi o metoxi, de acuerdo con cualquiera de las etapas alternativas **B1** y **B1b**:

15 **Etapas B1)** con hidracina



Etapas B1a) alquilar el compuesto de fórmula (Vab) resultante:

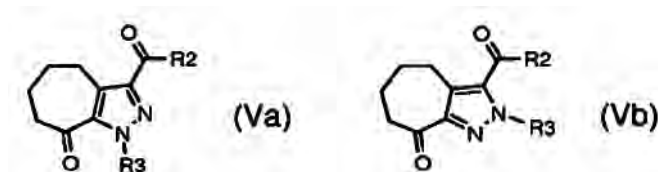


donde R2 es etoxi o metoxi, con un compuesto de fórmula (VI):

25 R3-L (VI)

donde L es un grupo lábil adecuado, tal como mesilo, tosilo y halógeno, y R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno;

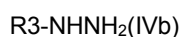
30 para así obtener una mezcla de compuestos de fórmula (Va) y (Vb):



35 donde R2 es etoxi o metoxi, y R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno, y separar la mezcla en los compuestos individuales (Va) y (Vb);

alternativamente,

40 **Etapas B1b)** los compuestos (Vb) donde R2 es etoxi o metoxi y R3 es como se ha definido antes excepto hidrógeno, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) donde R2 es etoxi o metoxi con un compuesto de fórmula (IVb)



45 donde R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno;

Etapa B2) hidrolizar en condiciones ácidas o básicas el compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb), resultante, en donde R2 es etoxi o metoxi y R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno, para así obtener el correspondiente compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb) respectivamente, donde R2 es hidroxilo o su sal correspondiente y R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno;

5 **Etapa B3)** hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb), resultante, donde R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno, y R2 es hidroxilo, o la sal correspondiente, con una amina de fórmula (X) o (XI):



10 donde R'' y R''' son como se han definido antes, en presencia de los agentes de condensación adecuados, para dar un compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb) donde R2 es un grupo NR''R''' o N(OR''R''') y R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno;

15 **Etapa B4)** hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Vab) resultante, donde R2 es un grupo NR''R''' o N(OR''R''') con un compuesto de fórmula (VI):



20 donde L es un grupo lábil tal como mesilo, tosilo, átomo de halógeno, y R3 es como se ha definido antes, pero no átomo de hidrógeno, para así obtener un compuesto de fórmula (Va) donde R2 es un grupo NR''R''' o N(OR''R''') y R3 es como se ha descrito antes, pero no hidrógeno;

25 si es necesario o se desea,

Etapa C) hidrolizar un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) donde R2 es N(OR''R''') y R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno, para así obtener un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) respectivamente, donde R2 es hidroxilo o su sal correspondiente y R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno;

30 si es necesario o se desea,

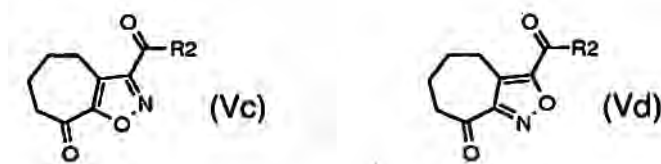
Etapa D) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb) donde R2 es etoxi o metoxi y R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno, para así obtener compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb) respectivamente, donde R2 es un grupo NR''R''' o N(OR''R'''), R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno y R'' y R''' son como se definen en la fórmula (I).

Con referencia a la figura 2, otro procedimiento de la presente invención comprende:

40 **Etapa E1)** hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) donde R2 es etoxi o metoxi con un compuesto de fórmula (IVc):



para así obtener una mezcla de compuestos de fórmula (Vc) y (Vd)



50 donde R2 es etoxi o metoxi, y separar su mezcla en los compuestos individuales (Vc) y (Vd);

Etapa E2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Vc) o (Vd) donde R2 es etoxi o metoxi con una amina de fórmula (X) o (XI) para así obtener un compuesto de fórmula (Vc) o (Vd) donde R2 es un grupo NR''R''' o N(OR''R'''); si es necesario o se desea,

55 **Etapa G1)** hidrolizar un compuesto de fórmula (Vc) o (Vd) donde R2 es etoxi o metoxi o N(OR''R''') como se ha definido antes, para así obtener un compuesto de fórmula (Vc) o (Vd) donde R2 es hidroxilo o su sal correspondiente;

si es necesario o se desea,

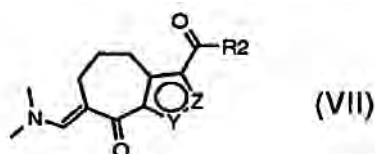
Etapa G2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Vc) o (Vd) resultante, donde R2 es hidroxilo o la sal correspondiente, con una amina de fórmula (X) o (XI) donde R" y R'" son como se han definido antes, en presencia de los agentes de condensación adecuados, para dar un compuesto de fórmula (Vc) o (Vd) donde R2 es un grupo NR"R'" o N(OR'"')R".

5

Con referencia a la figura 3, el procedimiento de la presente invención comprende además:

Etapa H) hacer reaccionar los compuestos de fórmula (Vab), (Va), (Vb), (Vc) o (Vd), preparados de acuerdo con cualquiera de las etapas descritas antes, con un derivado de N,N-dimetilformamida para así obtener un compuesto de fórmula (VII):

10



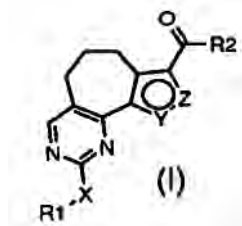
donde R2 es etoxi o metoxi o un grupo NR"R'" o N(OR'"')R", donde R" y R'" son como se definen en la fórmula (I), e Y y Z son como se definen en la fórmula (I) descrita antes;

15

Etapa I) después el compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas I1, I2, I3 o I4:

Etapa I1) con guanidina o una sal de la misma, para así obtener un compuesto de fórmula (I):

20



donde R1 es hidrógeno, X es amino, R2 es etoxi o metoxi o un grupo NR"R'" o N(OR'"')R", donde R" y R'" son como se definen en la fórmula (I), y Z e Y son como se han definido antes; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

25

Etapa I2) con un derivado de guanidina o una sal del mismo de fórmula (VIII):

R1-NH-C(=NH)NH₂ (VIII)

30

donde R1 es como se describe en la fórmula (I), pero no hidrógeno, para así obtener un compuesto de fórmula (I), donde R1 es como se describe en la fórmula (I), pero no hidrógeno, X es NH, R2 es etoxi o metoxi o un grupo NR"R'" o N(OR'"')R", donde R" y R'" son como se definen en la fórmula (I), e Y y Z son como se han definido antes; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

35

Etapa I3) con un derivado de isotiurea o una sal del mismo de fórmula (IX)

R1-S-C(=NH)NH₂ (IX)

40

donde R1 es como se describe en la fórmula (I), pero no hidrógeno, para así obtener un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se describe en la fórmula (I), pero no hidrógeno, X es S, R2 es etoxi o metoxi o un grupo NR"R'" o N(OR'"')R", donde R" y R'" son como se definen en la fórmula (I), e Y y Z son como se han definido antes; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

45

Etapa I4) con un derivado de isourea o una sal del mismo de fórmula (XXV)

R1-O-C(=NH)NH₂ (XXV)

donde R1 es como se describe en la fórmula (I), pero no hidrógeno, para así obtener un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se describe en la fórmula (I), pero no hidrógeno, X es O, R2 es etoxi o metoxi o un grupo NR"R'" o N(OR'"')R", donde R" y R'" son como se definen en la fórmula (I), e Y y Z son como se han definido antes; y

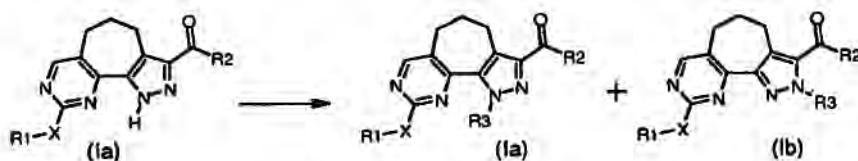
50

opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I).

Como se ha dicho antes, los compuestos de fórmula (I), que se preparan de acuerdo con el procedimiento objeto de la presente invención, se pueden convertir convenientemente en otros compuestos de fórmula (I) trabajando de acuerdo con condiciones sintéticas bien conocidas, siendo los siguientes ejemplos de posibles conversiones:

Conversión 1) convertir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R3 es un grupo protector P tal como p-metoxibencilo, tritilo o t-butilo, y R1, R2, y X son como se han definido antes en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 es átomo de hidrógeno, en condiciones ácidas;

Conversión 2) convertir un compuesto de fórmula (Ia), donde R3 es hidrógeno, R2 es etoxi o metoxi, R1 y X son como se han definido antes, en los correspondientes compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) donde R3 es como se ha definido antes pero no hidrógeno, por reacción con un compuesto de fórmula R3-L (VI), donde R3 es como se ha definido antes pero no hidrógeno, y L es como se ha definido antes:

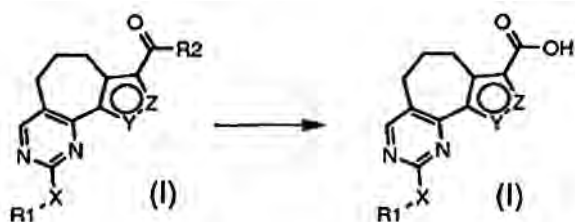


y separar su mezcla en los compuestos individuales (Ia) y (Ib);

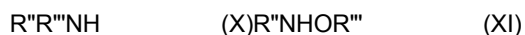
Conversión 3) convertir un compuesto de fórmula (Ia) donde R3 es hidrógeno, R2 es -NR''R''' o -N(OR''')R'', R1 y X son como se han definido antes en el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) donde R3 es como se ha definido antes pero no átomo de hidrógeno, por reacción con un compuesto de fórmula R3-L (VI) como se ha definido antes:



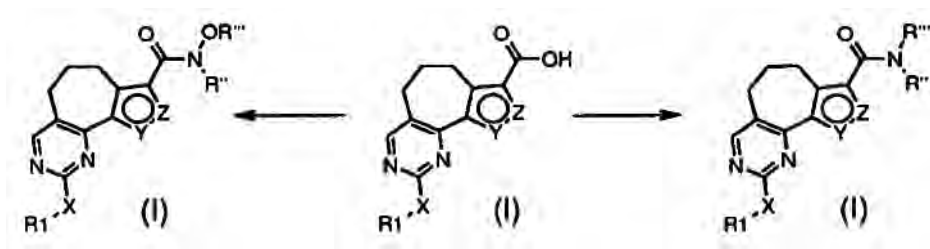
Conversión 4) convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2 es etoxi o metoxi o N(OR''')R'', R1, X, Y y Z son como se han definido antes en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R2 es hidroxilo, o una sal del mismo, por hidrólisis ácida o básica:



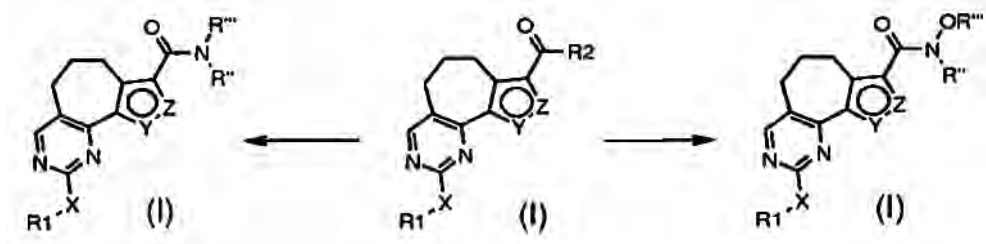
Conversión 5) convertir un compuesto de fórmula (I), donde R2 es hidroxilo, o una sal del mismo, R1, X, Y y Z son como se han definido antes, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo -NR''R''' o -N(OR''')R'', por reacción con un derivado de fórmula (X) o (XI)



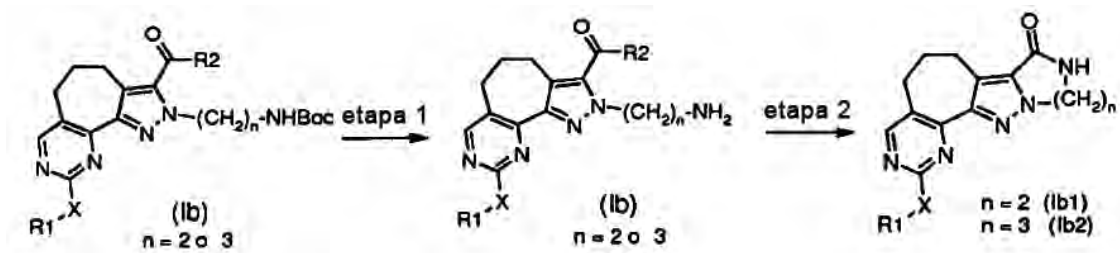
donde R'' y R''' son como se han definido antes, en condiciones básicas y en presencia de un agente de condensación adecuado:



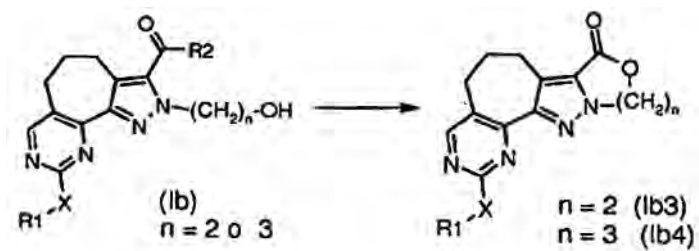
5 **Conversión 6)** convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2 es etoxi o metoxi, Y y Z son como se han definido antes en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo -NR''R''' o -N(OR''')R'', por reacción con un derivado de fórmula (X) o (XI) como se ha definido antes:



10 **Conversión 7)** convertir un compuesto de fórmula (Ib) donde R3 es $-(CH_2)_n-NHBoc$ con $n = 2$ o 3 , R2 es etoxi o metoxi, R1 y X son como se han definido antes, en un compuesto de fórmula (Ib1) o (Ib2) donde R1 y X son como se han definido antes, en condiciones ácidas, para así convertir el grupo terc-butoxicarbonilamino en amino (desprotección) y hacerlo reaccionar con Cs_2CO_3 para así obtener uno cualquiera de los dos compuestos de fórmula (Ib1) o (Ib2):

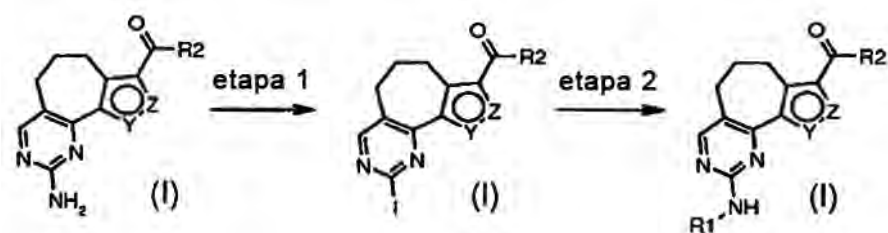


15 **Conversión 7a)** convertir un compuesto de fórmula (Ib) donde R3 es $-(CH_2)_n-OH$ con $n = 2$ o 3 , R2 es etoxi o metoxi, R1 y X son como se definen en la fórmula (I), en el correspondiente compuesto de fórmula (Ib3) o (Ib4):



20 **Conversión 8)** convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es hidrógeno y X es -NH-, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es yodo y X es un enlace sencillo, por reacción con nitrito de isoamilo y yodometano o yoduro de cesio, en presencia de yodo y CuI, y posteriormente haciendo reaccionar el derivado de yodo con una arilamina de fórmula R_1-NH_2 (XII) donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido, en presencia de acetato de paladio y BINAP para dar el correspondiente compuesto donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido y X es -NH-:

25

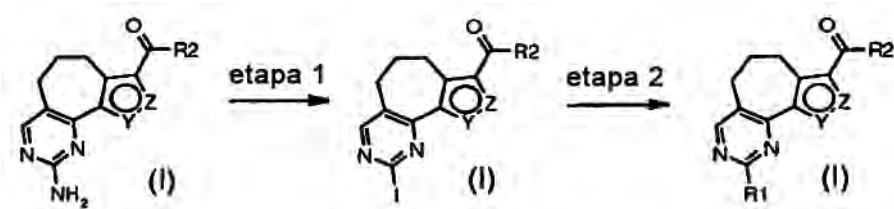


5 **Conversión 9)** convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es hidrógeno y X es -NH- en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es yodo y X es un enlace sencillo como se describe en la conversión 8) etapa 1, y posteriormente hacer reaccionar el derivado de yodo con un compuesto de fórmula (XIII):

R1-Q (XIII):

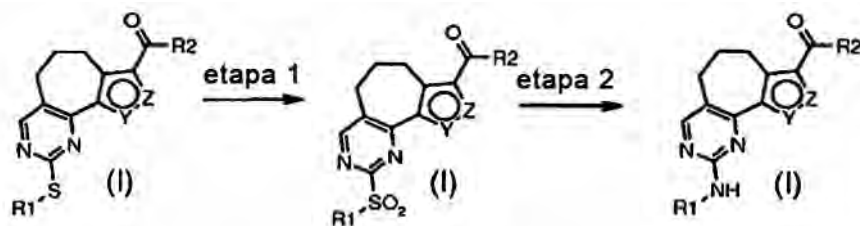
10 donde R1 es un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo, y Q es un grupo adecuado tal como -B(OH)₂, -B(OAlq)₂, -Sn(Alq)₄, ZnHal o MgHal, que pueden sufrir formación de enlace de carbono mediada por paladio para dar un compuesto de fórmula (I), donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, y X es un enlace sencillo:

15

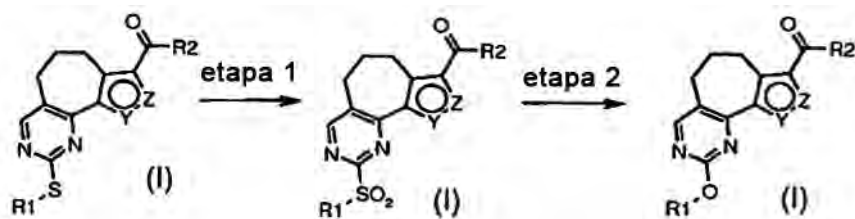


20 **Conversión 10)** convertir un compuesto de fórmula (I), donde R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es un alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, y X es -S-, primero en el correspondiente compuesto de fórmula (I), donde X es -SO₂-, en condiciones oxidantes, y después hacer reaccionar el derivado de sulfonilo con una amina de fórmula R1-NH₂ (XII), donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, para dar el correspondiente compuesto donde R1 es como se ha definido antes y X es NH:

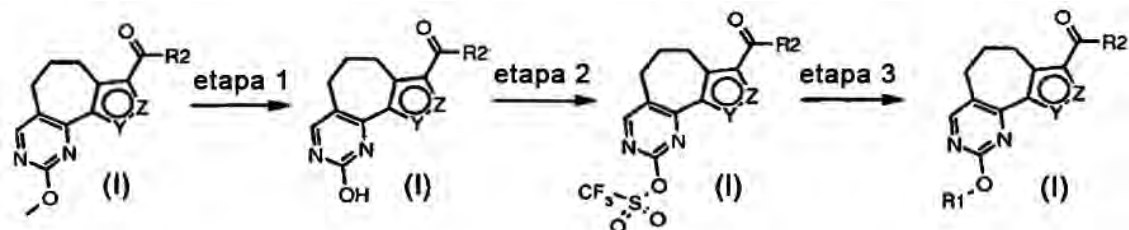
25



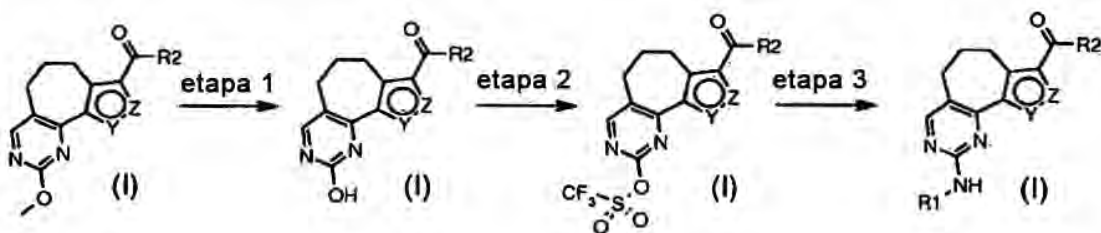
30 **Conversión 11)** convertir un compuesto de fórmula (I), donde R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es un alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, y X es -S-, primero en el correspondiente compuesto de fórmula (I), donde X es -SO₂- en condiciones oxidantes, y después hacer reaccionar el derivado de sulfonilo con un compuesto de fórmula R1-OH (XIV), donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, para dar el correspondiente compuesto donde R1 es como se ha definido antes y X es -O- :



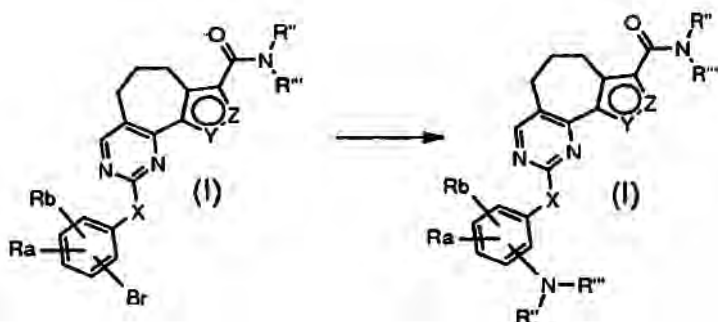
Conversión 12) convertir un compuesto de fórmula (I), donde R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es metilo, y X es -O-, primero en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es hidrógeno, y después hacer reaccionar el compuesto resultante con un agente de formación de triflato para así obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato, y finalmente hacerlo reaccionar con un compuesto de fórmula R1-OH (XIV) donde R1 es grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, para dar el correspondiente compuesto donde R1 es como se ha definido antes y X es -O-:



Conversión 13) convertir un compuesto de fórmula (I), donde R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es metilo, y X es -O-, primero en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es hidrógeno, después haciendo reaccionar el compuesto resultante con un agente de formación de triflato para así obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente haciéndolo reaccionar con una amina de fórmula R1-NH₂ (XII) donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquil-alquilo, arilalquilo o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, para dar el correspondiente compuesto donde R1 es como se ha definido antes y X es -NH-:



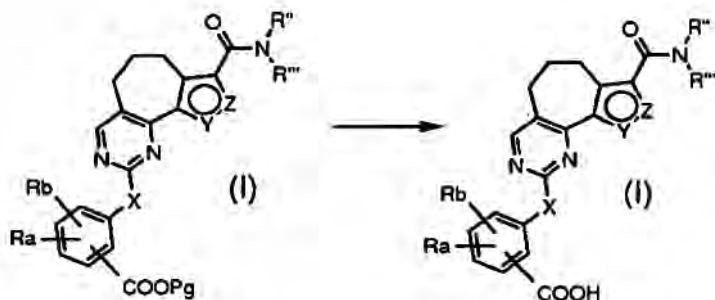
Conversión 14) convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2 es NR^{''}R^{'''}, X es como se ha definido antes excepto -SO₂- y -OSO₂-, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es un arilo, es decir fenilo, sustituido con bromo, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es un arilo, es decir fenilo, sustituido con NR^{''}R^{'''}, por tratamiento con una amina de fórmula R^{''}R^{'''}-NH (X), para dar el correspondiente compuesto donde R1 es un arilo, es decir fenilo, sustituido con NR^{''}R^{'''}:



donde Ra y Rb son independientemente halógeno excepto bromo, hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo perfluorado, alcoxi perfluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueniloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenaminoxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterociciloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, heterocicilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo,

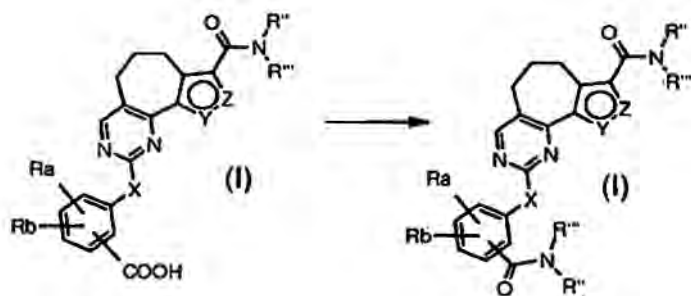
alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquilfosfonato;

- 5 **Conversión 15** convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2 es NR^{''}R^{'''}, X, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), y R1 es un arilo, es decir, fenilo, sustituido con -COOPg, donde Pg es un grupo protector adecuado, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es un arilo, es decir, fenilo, sustituido con -COOH, en condiciones bien conocidas en la bibliografía (véase, Teodora W. Green, Peter G.M. Wuts):



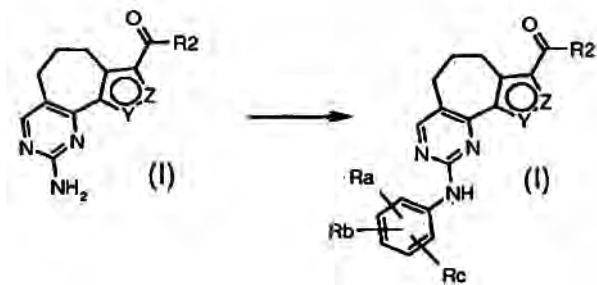
- 10 donde Ra y Rb son independientemente halógeno, hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo perfluorado, alcoxi perfluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenaminoxio, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcocarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, heterocicilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquilfosfonato;

- 25 **Conversión 16** convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2 es NR^{''}R^{'''}, X, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), y R1 es un arilo, es decir, fenilo, sustituido con -COOH, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es un arilo, es decir, fenilo, sustituido con -CONR^{''}R^{'''}, donde R^{''} y R^{'''} son como se han definido antes, por tratamiento con una amina de fórmula R^{''}R^{'''}-NH (X), en presencia de agentes de condensación adecuados:



- 30 donde Ra y Rb son independientemente átomo de halógeno, hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo perfluorado, alcoxi perfluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenaminoxio, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcocarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, heterocicilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquilfosfonato;

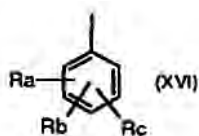
Conversión 17 convertir un compuesto de fórmula (I) donde X es -NH-, R1 es hidrógeno, R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es -NH- y R1 es un arilo, es decir, fenilo, sustituido con Ra, Rb, Rc:



5 donde Ra, Rb y Rc son independientemente hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo perfluorado, alcoxi perfluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, arilo, heterociclioxi, metilendioxo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, heterociclicarbonilo, alquilidenamino, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterociclicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclicarbonilo, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclicarbonilamino, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclicarbonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclicarbonilamino, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquilsulfonato;

10 por tratamiento con un derivado de yodo de fórmula (XVI):

15

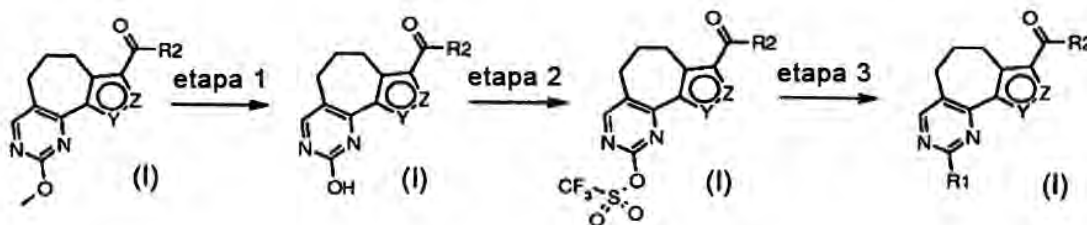


20 donde Ra, Rb y Rc son como se han definido antes, en presencia de paladio.

Conversión 18) convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es metilo y X es O, primero en el correspondiente compuestos de fórmula (I) donde R1 es hidrógeno, después haciendo reaccionar el compuesto resultante con un agente de formación de triflato para así obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII):

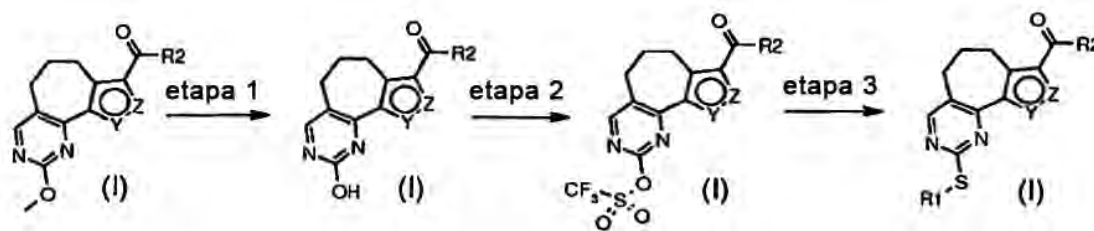
25 R1-Q(XIII)

30 donde R1 es un alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido, y Q es un grupo adecuado tal como -B(OH)₂, -B(OAlq)₂, -Sn(Alq)₄, ZnHal, o MgHal, que puede sufrir formación de enlace con carbono mediado por paladio, para dar un compuesto de fórmula (I), donde R1 es como se ha definido antes y X es un enlace sencillo:

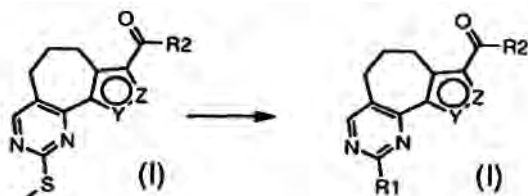


35 **Conversión 19)** convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es metilo, y X es O, primero en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es hidrógeno, después haciendo reaccionar el compuesto resultante con un agente de formación de triflato para así obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente haciéndolo reaccionar con un tiol de fórmula R1-SH (XXVI) donde R1 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclicarbonilo, para dar el correspondiente compuesto donde R1 es como se ha definido antes y X es S:

40



- 5 **Conversión 20)** convertir un compuesto de fórmula (I) donde R2, Y y Z son como se definen en la fórmula (I), R1 es metilo, y X es -S-, en compuestos de fórmula (I) donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido y X es un enlace sencillo, haciéndolo reaccionar con un ácido arilborónico de fórmula R1-B(OH)₂ (XIIIa), donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido, en presencia de un derivado de paladio:



- 10 Las etapas de procedimiento descritas antes ahora se describen con más detalle con respecto a los reactivos y condiciones de reacción:

De acuerdo con la etapa (Etapa **A**) del procedimiento, se hace reaccionar 2,2-dimetoxicicloheptanona con oxalato de dietilo u oxalato de dimetilo en presencia de LiN(TMS)₂ y de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano (THF) o Et₂O.

De acuerdo con la etapa (etapa **B1**), el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con hidrazina (IVa), en presencia de AcOH o un alcohol inferior tal como MeOH, EtOH o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la reacción anterior se lleva a cabo en EtOH a temperatura ambiente, para así obtener un compuesto de fórmula (Vab).

De acuerdo con la etapa (etapa **B1a**), el compuesto de fórmula (Vab) donde R2 es etoxi o metoxi, se hace reaccionar con un compuesto adecuado de fórmula (VI) donde R3 no es hidrógeno, en presencia de una base tal como NaH, Na₂CO₃ o Cs₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, THF, dioxano o dimetilformamida (DMF), a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 100°C, para así obtener una mezcla de compuestos (Va) y (Vb), y separándolos con procedimientos convencionales, por ejemplo, por HPLC preparativa.

De acuerdo con la etapa (etapa **B1b**), el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un derivado de hidrazina adecuado fórmula (IVb), en presencia de AcOH o un alcohol inferior tal como MeOH, EtOH o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la reacción anterior se lleva a cabo en EtOH a temperatura ambiente, para así obtener un compuesto de fórmula (Vb).

De acuerdo con la etapa (etapa **B2**) del procedimiento, el compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb) donde R2 es etoxi o metoxi y R3 si está presente es hidrógeno, se puede convertir en un derivado de ácido carboxílico, en condiciones ampliamente conocidas y pueden comprender, por ejemplo, la reacción con NaOH o KOH en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol inferior, DMF o mezclas de los mismos; preferiblemente la reacción se lleva a cabo con NaOH en una mezcla de EtOH/DMF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C.

De acuerdo con la etapa (etapa **B3**) del procedimiento, el compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb) donde R3 es como se ha definido antes y R2 es hidroxilo o la sal correspondiente, se puede convertir en derivados de fórmula (Vab), (Va) o (Vb) donde R2 es un grupo NR''R''' o N(OR''R''') y R3 es como se ha definido antes. La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina de fórmula (X) u (XI) como se ha definido antes, en condiciones básicas, preferiblemente con DIPEA o TEA, en un disolvente adecuado tal como DCM, DMF, THF, o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado tal como DCC, EDCI o TBTU; también pueden ser necesarias cantidades catalíticas de PyBOP o HOBt.

De acuerdo con la etapa (etapa **B4**), un compuesto de fórmula (Vab), donde R2 es NR''R''' o N(OR''R''') y R'' y R''' son como se han definido antes, se hace reaccionar con un compuesto adecuado de fórmula (VI) donde R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno, en presencia de una base tal como NaH, Na₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF, dioxano o DMF, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente

a 100°C, para así obtener un compuesto (Va).

La etapa de reacción (etapa **C**) se lleva a cabo en el conjunto de condiciones operativas de la etapa (etapa B2) y conduce a los compuestos deseados de fórmula (Va) o (Vb), respectivamente.

5 De acuerdo con la etapa de reacción (etapa **D**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb) donde R2 es etoxi o metoxi y R3 es como se ha definido antes, pero no hidrógeno, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (Vab), (Va) o (Vb) donde R2 es un grupo amino de fórmula -NR²R³ o de fórmula -N(OR²)R³ de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster (-COOR¹) en carboxamidas (-CONH₂), carboxamidas N-sustituidas (-CONHR²), carboxamidas N,N-disustituidas (-CONR²R³) y amidas de Weinreb (-CON(OR²)R³). Cuando R² y R³ son hidrógeno, preferiblemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido amónico en una mezcla de MeOH/DMF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C.

15 Se aplican condiciones operativas similares en la preparación de carboxamidas N-sustituidas o carboxamidas N,N-disustituidas o amidas de Weinreb, o donde se usa una amina primaria o secundaria adecuada o hidroxilaminas sustituidas en lugar de amoniaco o hidróxido amónico.

20 Alternativamente, los grupos carboxiéster se pueden convertir en carboxamida o carboxamidas N-sustituidas o carboxamidas N,N-disustituidas o amidas de Weinreb, en condiciones básicas tales como LiN(TMS)₂ 1 N en THF, usando cloruro amónico o una amina primaria o secundaria adecuada; preferiblemente la reacción se lleva a cabo en THF o Et₂O a una temperatura en el intervalo de 20°C a temperatura de reflujo.

25 De acuerdo con la etapa (etapa **E1**) del procedimiento (figura 2), un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con hidroxilamina o hidrocloreuro de hidroxilamina. Preferiblemente, la reacción anterior se lleva a cabo en EtOH a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, para así obtener una mezcla de ambos compuestos de fórmula (Vc) y (Vd). Su separación en los compuestos individuales (Vc) y (Vd) se lleva a cabo por procedimientos convencionales, por ejemplo por HPLC preparativa.

30 Las reacciones de la etapa (**etapa E2**) se llevan a cabo en las condiciones de trabajo expuestas en la etapa (etapa D) y conducen a los compuestos deseados de fórmula (Vc) o (Vd), respectivamente.

35 Las reacciones de la etapa (**etapa G1**) se llevan a cabo en las condiciones de trabajo expuestas en la etapa (etapa B2) y conducen a los compuestos deseados de fórmula (Vc) o (Vd), respectivamente.

Las reacciones de la etapa (**etapa G2**) se llevan a cabo en las condiciones de trabajo expuestas en la etapa (etapa B3) y conducen a los compuestos deseados de fórmula (Vc) o (Vd), respectivamente.

40 De acuerdo con la etapa (**etapa H**) del procedimiento (figura 3), un compuesto de fórmula (Vab) o (Va) o (Vb) o (Vc) o (Vd) se hace reaccionar con di-terc-butilacetal de la *N,N*-dimetilformamida, diisopropilacetal de la *N,N*-dimetilformamida, dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida o dietilacetal de la *N,N*-dimetilformamida en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF o tolueno, para así obtener el correspondiente compuesto de fórmula (VII) como se ha definido antes. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a aproximadamente 100°C.

45 De acuerdo con la etapa (**etapa I1**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido antes se hace reaccionar con guanidina o una sal de la misma para así obtener el correspondiente compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, donde X es -NH- y R1 es hidrógeno, por formación del anillo pirimidina. La reacción se lleva a cabo en DMF o EtOH a una temperatura en el intervalo de 80°C a temperatura de reflujo.

50 De acuerdo con la etapa (**etapa I2**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido antes se hace reaccionar con un derivado de guanidina o una sal de la misma de fórmula (VIII) para así obtener el correspondiente compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, donde X es -NH- y R1 es como se ha definido antes, por formación del anillo de pirimidina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en DMF o EtOH a una temperatura en el intervalo de 80°C a temperatura de reflujo, posiblemente en presencia de una base p. ej. K₂CO₃.

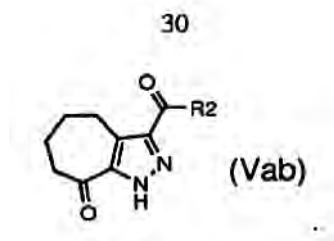
55 De acuerdo con la etapa (**etapa I3**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido antes se hace reaccionar con un derivado de isotiourea o una sal del mismo de fórmula (IX), donde R1 es como se ha descrito antes, para así obtener el correspondiente compuesto de fórmula (I), donde X es -S- y R1 es como se ha definido antes, por formación del anillo de pirimidina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en DMF o EtOH a una temperatura en el intervalo de 80°C a temperatura de reflujo.

60 De acuerdo con la etapa (**etapa I4**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido antes se hace reaccionar con un derivado de isourea o una sal del mismo de fórmula (XXV) para así obtener un compuesto de fórmula (I), donde X es -O- y R1 es como se ha definido antes, por formación del anillo de pirimidina. La reacción

65

se lleva a cabo preferiblemente en trabajando en un disolvente adecuado tal como dioxano, DMF o CH₃CN en presencia de a base tal como Na₂CO₃ o K₂CO₃ a una temperatura en el intervalo de 50°C a 100°C.

- 5 De acuerdo con la etapa (**etapa B1**) o (**etapa B2**) o (**etapa B3**) del procedimiento, está claro para el experto que ambos compuestos de fórmula (Va) o (Vb) donde R₃ es un átomo de hidrógeno son formas tautómeras de un compuesto dado que se puede identificar de forma conveniente como que tiene la fórmula (Vab)



- 10 De acuerdo con la conversión (**Conversión 1**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R₃ es un grupo seleccionado de p-metoxibencilo, tritilo o t-butilo se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R₃ es átomo de hidrógeno por reacción en condiciones ácidas, por ejemplo con TFA o HCl y en presencia de un disolvente adecuado tal como DCM o dioxano, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 70°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas.

- 15 De acuerdo con la conversión (**Conversión 2**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (Ia) donde R₃ es átomo de hidrógeno se puede convertir en una mezcla de compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) donde R₃ es como se ha definido antes excepto átomo de hidrógeno, por reacción con un compuesto adecuado de fórmula (VI) como se ha definido antes, donde L es un grupo lábil adecuado tal como un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base tal como NaH o TEA o Cs₂CO₃, en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, THF, dioxano o DMF, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 100°C, y durante un intervalo de tiempo de 1 a aproximadamente 12 horas. Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) después se pueden obtener como compuestos individuales separando su mezcla en los compuestos individuales (Ia) y (Ib) por procedimientos convencionales, por ejemplo por cromatografía o HPLC preparativa.

- 25 De acuerdo con la conversión (**Conversión 3**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (Ia) donde R₃ es átomo de hidrógeno se puede convertir en un compuesto de fórmula (Ia) donde R₃ es como se ha definido antes excepto átomo de hidrógeno, por reacción con un compuesto adecuado de fórmula (VI) como se ha definido antes donde L es un grupo lábil adecuado, tal como un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base tal como NaH o TEA o Cs₂CO₃, en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, THF, dioxano o DMF, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas.

- 30 De acuerdo con la conversión (**Conversión 4**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) donde R₂ es etoxi o un grupo -N(OR''')R'' se pueden convertir en derivados de ácido carboxílico de fórmula (I) como se ha definido antes o sus correspondientes sales, mediante condiciones de hidrólisis básicas o ácidas, ampliamente conocidas en la técnica.

- 40 De acuerdo con la conversión (**Conversión 5**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) donde R₂ es hidroxilo o una sal de los mismos, se pueden convertir en los correspondientes derivados de fórmula (I) donde R₂ es un grupo -NR''R''' o -N(OR''')R'' como se ha definido antes. La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina de fórmula (X) o (XI) como se ha definido antes, en condiciones básicas, preferiblemente con DIPEA o TEA, en un disolvente adecuado tal como DCM, DMF, THF o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como DCC, EDCI o TBTU; pueden ser necesarias cantidades catalíticas de PyBOP o HOBt.

- 45 De acuerdo con la conversión (**Conversión 6**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (I) donde R₂ es etoxi, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) donde R₂ es un grupo amino de fórmula -NR''R''' o -N(OR''')R'' de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la materia para convertir grupos carboxiéster en carboxamidas (-CONH₂), carboxamidas N-sustituidas (-CONHR''), carboxamidas N,N-disustituidas (-CONR''R''') y amidas de Weinreb (-CON(OR''')R''').

- 50 Cuando R'' y R''' son hidrógenos, preferiblemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido amónico o hidroxilamina en una mezcla de MeOH/DMF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C.

- 55 Se aplican condiciones de trabajo análogas en la preparación de carboxamidas N-sustituidas, carboxamidas N,N-

disustituidas y amidas de Weinreb, donde se usan una amina primaria, secundaria adecuada o hidroxilaminas sustituidas en lugar de amoniaco o hidróxido amónico.

5 Alternativamente, los grupos carboxiéster se pueden convertir en carboxamida o carboxamidas N-sustituidas, carboxamidas N,N-disustituidas o amidas de Weinreb, en condiciones básicas tales como $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ 1 N en THF, usando cloruro amónico o una amina primaria o secundaria adecuada; preferiblemente la reacción se lleva a cabo en THF o Et_2O a una temperatura en el intervalo de 20°C a temperatura de reflujo.

10 De acuerdo con la conversión (**Conversión 7**) del procedimiento, un compuesto de fórmula (Ib) donde R2 es etoxi y R3 es $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-BOC}$ con $n = 2$ o 3 se puede convertir en un compuesto de fórmula (Ib1) o (Ib2). El compuesto (Ib) anterior primero se convierte en el derivado amino libre trabajando de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo en condiciones ácidas, preferiblemente con HCl, en un disolvente adecuado tal como dioxano a temperatura de reflujo, y posteriormente se cicla al derivado tetracíclico deseado en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 y en un disolvente adecuado tal como alcohol inferior, preferiblemente MeOH, en el intervalo de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

20 De acuerdo con la conversión (**Conversión 7a**), un compuesto de fórmula (Ib) donde R3 es $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ con $n = 2$ o 3 , se convierte en el compuesto tetracíclico deseado de fórmula (Ib3) o (Ib4) en condiciones ácidas, preferiblemente con HCl o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente adecuado tal como dioxano o un alcohol inferior, preferiblemente MeOH, en el intervalo de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

25 De acuerdo con la conversión (**Conversión 8**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido y X es -NH-, se pueden obtener por los correspondientes derivados de yodo que, a su vez, se pueden preparar por los correspondientes compuestos de fórmula (I) donde R1 es hidrógeno y X es -NH-. La preparación de los derivados de yodo se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como THF, Et_2O o 1,2-dimetoxietano (DME), a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a aproximadamente 70°C , y durante un tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 48 horas.

30 La posterior conversión del derivado de yodo se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como DMF, DME o CH_3CN , y en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP o Xantphos y una base tal como K_2CO_3 , fosfato potásico o Cs_2CO_3 , a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 110°C , y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.

35 De acuerdo con la conversión (**Conversión 9**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I), donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido y X es un enlace sencillo, se pueden obtener por los correspondientes derivados de yodo a partir del derivado de yodo mencionado antes, explotando cualquiera de las reacciones cruzadas adecuadas para la formación de enlaces carbono-carbono. Dichas reacciones que son bien conocidas en la materia, implican el acoplamiento con un reactivo organometálico adecuado tal como por ejemplo organoboro (reacción de Suzuki), organoestaño (reacción de Stille), organomagnesio (reacción de Kumada), u organozinc (reacción de Negishi) y similares. La reacción preferida es la reacción de Suzuki donde se usa el derivado aril- o heteroarilborónico adecuado en presencia de un catalizador basado en paladio tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en un disolvente adecuado tal como DMF, DCM, MeOH, CH_3CN , o en una mezcla de disolventes, tal como DME y agua, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de sodio o cesio o fluoruro de cesio, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 100°C .

50 De acuerdo con la conversión (**Conversión 10**), los compuestos de fórmula (I), donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido y X es -S-, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I), donde X es -NH-, oxidando primero el grupo tio a grupo sulfonilo y sustituyéndolo por un grupo R-NH-. La etapa oxidativa se puede llevar a cabo con Oxone en presencia de un disolvente adecuado, preferiblemente DMF o DMSO a temperatura ambiente; la posterior sustitución del grupo sulfonilo con un derivado amino adecuado se lleva a cabo preferiblemente en presencia de DMF, DME, dioxano, CH_3CN , N-metil-pirrolidona o diglime, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a aproximadamente 100°C .

55 De acuerdo con la conversión (**Conversión 11**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) donde X es -O- se pueden obtener fácilmente haciendo reaccionar el derivado de sulfonilo mencionado antes con un alcohol o derivado de fenol de fórmula (XIV) donde R1 es un alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Na_2CO_3 , butil-litio, $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, NaH o similares, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, y a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a aproximadamente 100°C .

65 De acuerdo con la conversión (**Conversión 12**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) donde X es -OSO₂- y R1 es un grupo trifluorometilo, se pueden obtener haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es -O- y R1 es hidrógeno con un agente de formación de triflato tal como anhídrido

trifluorometanosulfónico, cloruro de trifluorometanosulfonilo o N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida), opcionalmente en presencia de una base tal como TEA o DIPEA, en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o dioxano a una temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), donde X es -O- y R1 un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, se pueden obtener haciendo reaccionar el correspondiente compuestos de fórmula (I) donde X es -OSO₂- y R1 es un grupo trifluorometilo con un alcohol de fórmula (XIV) donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquil-alquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, trabajando en un disolvente adecuado tal como dioxano, THF, DME,
10 CH₃CN, DMF o DMSO, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a aproximadamente 90°C, opcionalmente en presencia de una base tal como K₂CO₃, terc-butóxido potásico o NaH.

- Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como tolueno, DMF, DME o CH₃CN, en presencia de Pd(OAc)₂, (±)-BINAP y una base tal como fosfato potásico o K₂CO₃ o Cs₂CO₃ a una
15 temperatura en el intervalo de 0°C a 100°C.

- De acuerdo con la conversión (**Conversión 13**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I), donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y X es -NH-, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (I) donde X es -OSO₂- y R1 es un grupo trifluorometilo, por
20 reacción con una amina de fórmula (XII), donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido. La reacción se obtiene típicamente trabajando en un disolvente adecuado tal como dioxano, THF, DME, CH₃CN, DMF o DMSO, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 90°C, opcionalmente en presencia de una base tal como K₂CO₃ o TEA.

- 25 De acuerdo con la conversión (**Conversión 14**) del procedimiento, la sustitución de bromo por el resto -NR'R" se logró haciendo reaccionar el material de partida con una amina de fórmula (X) como se ha definido antes, en un disolvente adecuado tal como THF o dioxano, y en presencia de cantidades catalíticas de Pd₂(dba)₃, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo y una base tal como LiN(TMS)₂, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a temperatura de reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 1 a aproximadamente 24
30 horas.

- De acuerdo con la conversión (**Conversión 15**) del procedimiento, la desprotección del resto carboxílico en el correspondiente ácido se puede lograr usando procedimientos bien conocidos en la materia, que implican condiciones ácidas, por ejemplo con HCl o TFA en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF o dioxano, a
35 una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 60°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora a 12 horas.

- De acuerdo con la conversión (**Conversión 16**) del procedimiento, la transformación del resto ácido en los correspondientes derivados de amida -CONR'R"', donde R" y R"' son como se han definido antes, se pueden obtener por reacción de los derivados de ácido con una amina de fórmula (X) como se ha definido antes, en condiciones básicas, preferiblemente con DIPEA o TEA, en un disolvente adecuado tal como DCM, DMF, THF, o dioxano, y en presencia de un agente de condensación adecuado tal como DCC, EDCI o TBTU; también pueden ser necesarias cantidades catalíticas de PyBOP o HOBt, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a
40 60°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

- De acuerdo con la conversión (**Conversión 17**) del procedimiento, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes se hace reaccionar con compuestos de fórmula (XVI) como se ha definido antes, de acuerdo con procedimientos convencionales. Como un ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como DMF, DME, dioxano o CH₃CN, cantidades catalíticas de Pd₂(dba)₃, BINAP o 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (X-phos) y una base tal como K₂CO₃, fosfato potásico o Cs₂CO₃, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 110°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora a 24
50 horas.

- De acuerdo con la conversión (**Conversión 18**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y X es un enlace sencillo, se pueden obtener por los correspondientes compuestos de fórmula (I) donde X es -OSO₂- y R1 es un grupo trifluorometilo, por reacción con derivados de fórmula (XIII), como se ha definido antes, en un disolvente adecuado tal como DMF, DCM, MeOH, DME o CH₃CN, en presencia de Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf) o Pd(PPh₃)₄, opcionalmente en presencia de fluoruro de cesio, a una temperatura en el intervalo de temperatura
60 ambiente a 100°C.

- De acuerdo con la conversión (**Conversión 19**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) donde R1 es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y X es -S-, se pueden obtener por los correspondientes compuestos de fórmula (I) donde X es -O- y R1 es el grupo trifluorometanosulfonilo mencionado antes. La conversión se lleva a cabo por reacción con un tiol de
65

fórmula R1-SH (XXVI) donde R1 es como se ha definido antes en un disolvente adecuado tal como THF, DMF, DCM, MeOH, DME o CH₃CN, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 100°C.

De acuerdo con la conversión (**Conversión 20**) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido y X es un enlace sencillo, se pueden obtener por los correspondientes compuestos de fórmula (I) donde X es -S- y R1 es metilo. La conversión se lleva a cabo por reacción con ácidos borónicos de fórmula (XIIIa) en un disolvente adecuado tal como DMF, THF, DCM, MeOH, DME o CH₃CN, en presencia de tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC) y Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄, opcionalmente en presencia de fluoruro de cesio, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

De acuerdo con cualquier variante del procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), el material de partida y cualquier otro reaccionante son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con procedimientos conocidos.

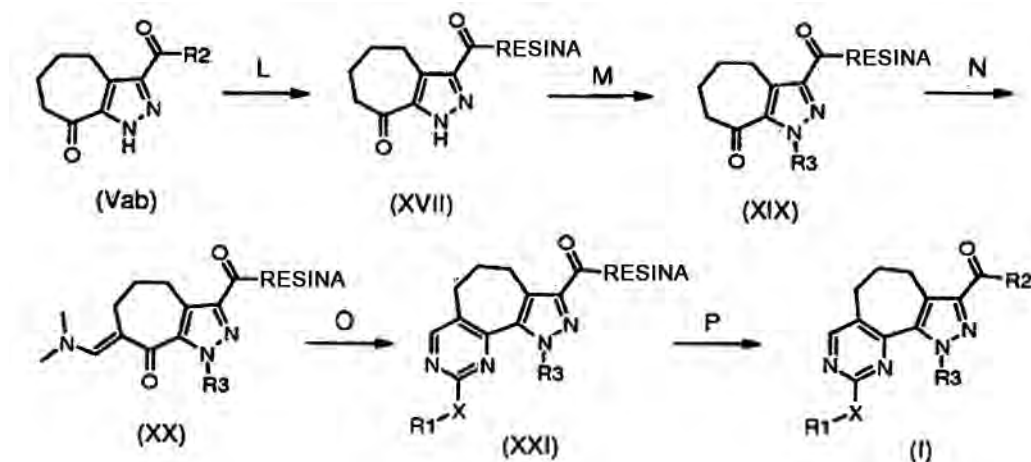
Además de lo anterior, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de forma ventajosa de acuerdo con técnicas de química combinatoria ampliamente conocidas en la materia, llevando a cabo las reacciones mencionadas entre los compuestos intermedios de una forma seriada y trabajando en condiciones de síntesis en fase sólida (SPS).

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

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

Como un ejemplo, los derivados intermedios de fórmula (Vab) donde R2 es hidroxilo, que se han obtenido en la etapa B2 del procedimiento anterior, se pueden soportar sobre una resina polimérica, por ejemplo por la formación de un grupo carboxamida.

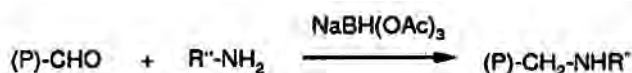
El compuesto intermedio así soportado posteriormente se puede hacer reaccionar de acuerdo con las etapas restantes del procedimiento. La ruta sintética anterior se puede resumir como sigue:



donde, la resina es una resina poliestirénica disponible en el comercio que incluyen, por ejemplo, resina de Wang, resina de tritilo, resina de Cl-tritilo, resina de amida de Rink, resina OH Tentagel y derivados de las mismas; R1, X y R3 son como se han definido antes y R2 es NHR", donde R" es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

Cualquiera de las reacciones anteriores se lleva a cabo por procedimientos conocidos, trabajando como se ha descrito anteriormente, y permite obtener compuestos de fórmula (I) como se ha expuesto antes.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la resina poliestirénica es una resina formil-poliestirénica derivatizada, que se puede obtener haciendo reaccionar una resina formil-poliestirénica disponible en el comercio, p. ej., resina de 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butirilo AM, con un derivado amino adecuado en condiciones reductoras, por ejemplo en presencia de triacetoxiborohidruro sódico y derivados de los mismos, sustancialmente como sigue:



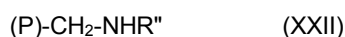
La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano y en presencia de AcOH.

- 5 Los derivados de amino soportados sobre polímero así obtenidos, en particular los que se pueden denominar derivatizados de la resina formil-poliestirénica anterior, son ampliamente conocidos en la materia.

En general, las aminas cargadas sobre resinas formil-poliestirénicas también conocidas como resinas de metoxibenzaldehído-poliestireno (resina AMEBA) se preparan por aminación reductora estándar en presencia de un exceso de amina en ortoformiato de trimetilo (TMOF)/DCE y NaBH(OAc)₃ o AcOH/DMF y NaCNBH₃, por ejemplo como se describe en *Tetrahedron Letters* (1997), 38, 7151-7154; *J. Am. Chem. Soc.* (1998), 120, 5441; y *Chem. Eur. J.* (1999), 5, 2787.

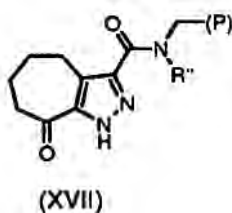
15 Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), ilustrados en la presente memoria, para el caso donde R₂ es NHR'' donde R'' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuyo procedimiento comprende:

- 20 **Etapa L)** hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Vab) donde R₂ es hidroxilo con una resina formil-poliestirénica derivatizada de fórmula (XXII):



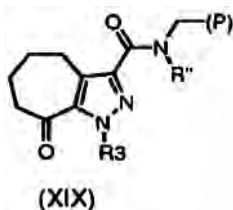
- 25 donde (P) es la resina y R'' es como se ha definido antes;

Etapa M) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XVII):



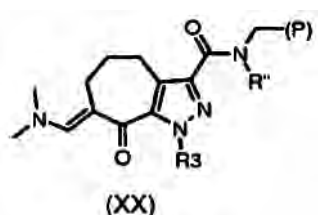
- 30 en donde (P) y R'' son como se han descrito antes, con un agente alquilante adecuado R₃-L (VI) como se ha definido antes, en presencia de una base tal como Cs₂CO₃ en un disolvente adecuado tal como DMF; y

- 35 **Etapa N)** hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XIX):



donde R₃, (P) y R'' son como se han descrito antes, como se describe en la etapa H;

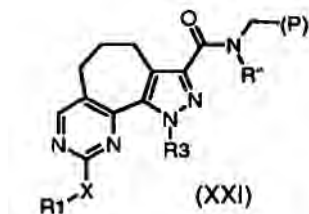
- 40 **Etapa O)** hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XX):



donde (P), R" y R3 son como se han definido antes, como se describe en una cualquiera de las etapas I1, I2, I3 y I4;

Etapla P) escindir la resina en condiciones ácidas a partir del compuesto resultante de fórmula (XXI):

5



para dar un compuesto de fórmula (I), donde X, R1, R3 son como se han definido antes y R2 es NHR" donde R" es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; opcionalmente separar el compuesto resultante de fórmula (I) en los isómeros individuales; convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (I) diferente y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

10

De acuerdo con la etapa (**etapa L**) del procedimiento, la reacción con la resina de poliestireno se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, en presencia de DIPEA y de un agente de condensación adecuado tal como, por ejemplo, PyBOP, TBTU o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU).

15

De acuerdo con la etapa (**etapa M**) del procedimiento, el compuesto soportado de fórmula (XXIII) se alquila para obtener el correspondiente derivado de alquilpirazol; la reacción se lleva a cabo en presencia de R3-L (VI), Cs₂CO₃ en DMF a temperatura ambiente durante un tiempo en el intervalo de 4 a 24 horas.

20

De acuerdo con la etapa (**etapa N**), el compuesto soportado de fórmula (XXIV) se hace reaccionar además de acuerdo con la etapa H para dar la correspondiente enamina, en presencia de derivados de dimetilformamida.

25

De acuerdo con la etapa (**etapa O**), el compuesto soportado de fórmula (XXV) se hace reaccionar además para dar una variedad de compuestos general fórmula (I), como se describe en cualquiera de las etapas I1, I2, I3 y I4.

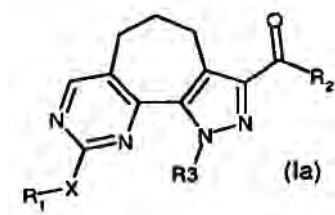
De acuerdo con la etapa (**etapa P**), la escisión de la resina se lleva a cabo en condiciones ácidas en presencia de ácidos adecuados tales como, por ejemplo, HCl, TFA, ácido metanosulfónico o p-toluenosulfónico. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo usando TFA en DCM como disolvente.

30

Claramente, trabajando de acuerdo con técnicas de química combinatoria como se ha indicado antes, se puede obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (I).

35

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



donde:

40

R1 es hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de amino, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado de -NR', -CONR', -NH-CO-NH-, -O-, -S- y -SO₂-, -OSO₂-, donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

45

R2 es -NHR", donde R" es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

50

R3 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Para una referencia general a las bibliotecas anteriores de compuestos de fórmula (I), véase la sección experimental.

10 A partir de todo lo anterior, está claro para el experto en la materia que una vez que se ha preparado así la biblioteca de compuestos de fórmula (I), dicha biblioteca se puede usar de forma muy ventajosa para el cribado hacia las quinazas dadas, como se ha descrito previamente.

15 Para una referencia general a las bibliotecas de compuestos y usos de las mismas como herramientas de cribado de actividades biológicas, véase *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2373-2382; y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000), 223-226.

20 Para fines de aplicaciones farmacéuticas, los compuestos de la presente invención se pueden administrar como agentes individuales, o alternativamente en combinación con tratamientos antineoplásicos conocidos tales como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., inhibidores de la COX-2), inhibidores de la metaloproteasa de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes anti-receptores de factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.

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

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar de forma secuencial con agentes antineoplásicos conocidos cuando no es adecuada una formulación de combinación.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para administrar a un mamífero, p. ej., a seres humanos, se pueden administrar por las rutas habituales y el nivel de dosis depende de la edad, peso, afecciones del paciente y la vía de administración.

40 Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas farmacéuticas, p. ej., vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o película, soluciones líquidas o suspensiones: vía rectal, en forma de supositorios; vía parenteral, p. ej., vía intramuscular o por inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

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

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

60 Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como un ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

65 Las suspensiones y emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico). La suspensión o soluciones para inyecciones

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

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

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

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin ponerle limitaciones, ahora se dan los siguientes ejemplos.

15 EJEMPLOS

- La preparación sintética de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención se describe en los siguientes ejemplos. Los compuestos de la presente invención, preparados de acuerdo con los siguientes ejemplos, también se caracterizaron por RMN de ^1H o por datos de análisis por HPLC/MS; los datos de HPLC/MS se recogieron siguiendo cualquiera de los procedimientos 1, 2, 3 y 4.

Procedimiento analítico 1 de HPLC/MS

- 25 El equipo de HPLC consistía en un sistema de UPLC Waters Acquity™ equipado con un detector de PDA 2996 Waters y espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control de instrumentos, adquisición de datos y procesamiento de datos los proporcionaron los programas Empower y MassLynx 4.0. El análisis por HPLC se llevó a cabo a 45°C con un caudal de 0,8 ml/min usando una columna Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm de Waters (2,1 x 50 mm). La fase móvil A era tampón de ácido fórmico al 0,1% a pH=3,3 con CH_3CN (98:2), y la fase móvil B era $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (5:95); el gradiente era de 5 a 95% de B en 2 minutos y después mantenimiento a 95% de B 0,1 minutos. El volumen de inyección era 2 μl . El espectrómetro de masas trabajaba en el modo de ion positivo y negativo, el voltaje capilar se ajustó a 3,5 KV (ES^+) y 28 V (ES^-); la temperatura de la fuente era 120°C; cono era 14 V (ES^+) y 2,8 KV (ES^-); el intervalo de masas de barrido completo se ajustó de 100 a 800 uma.

Procedimiento analítico 2 de HPLC/MS

- 35 El equipo de HPLC consistía en un sistema Waters 2795 Alliance HT equipado con un detector de PDA 2996 Waters y espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control de instrumentos, adquisición de datos y procesamiento de datos los proporcionaron los programas Empower y MassLynx 4.0. El análisis por HPLC se llevó a cabo a 30°C con un caudal de 1,0 ml/min usando una columna C18, 3 μm Phenomenex (4,6 x 50 mm). La fase móvil A era tampón de acetato amónico 5 mM a pH=5,2 con CH_3CN (95:5), y la fase móvil B era $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (5:95); el gradiente era de 10 a 90% de B en 8 minutos después rampa a 100% de B en 1,0 minutos. El volumen de inyección era 10 μl . El espectrómetro de masas trabajaba en el modo de ion positivo y negativo, el voltaje capilar se ajustó a 3,5 KV (ES^+) y 28 V (ES^-); la temperatura de la fuente era 120°C; cono era 14 V (ES^+) y 2,8 KV (ES^-); el intervalo de masas de barrido completo se ajustó de 100 a 800 uma.

Procedimiento analítico 3 de HPLC/MS

- 50 El equipo de HPLC consistía en un sistema de UPLC Waters Acquity™ equipado con un detector de PDA 2996 Waters y espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control de instrumentos, adquisición de datos y procesamiento de datos los proporcionaron los programas Empower y MassLynx 4.0. El análisis por HPLC se llevó a cabo a 45°C con un caudal de 0,8 ml/min usando una columna Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm de Waters (2,1 x 50 mm). La fase móvil A era tampón de hidróxido amónico al 0,05% a pH=10 con CH_3CN (95:5), y la fase móvil B era $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (5:95); el gradiente era de 5 a 95% de B en 2 minutos y después mantenimiento a 95% de B 0,1 minutos. El volumen de inyección era 2 μl . El espectrómetro de masas trabajaba en el modo de ion positivo y negativo, el voltaje capilar se ajustó a 3,5 KV (ES^+) y 28 V (ES^-); la temperatura de la fuente era 120°C; cono era 14 V (ES^+) y 2,8 KV (ES^-); el intervalo de masas de barrido completo se ajustó de 100 a 800 uma.

60

Procedimiento analítico 4 de HPLC/MS

- El equipo de HPLC consistía en un sistema Waters 2790 equipado con un detector de PDA 2996 Waters y espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control de instrumentos, adquisición de datos y procesamiento de datos los

65

proporcionaron los programas Empower y MassLynx 4.0. El análisis por HPLC se llevó a cabo a 25°C con un caudal de 1,0 ml/min usando una columna RP18 Waters X Terra (3,0 x 20 mm). La fase móvil A era tampón de hidróxido amónico al 0,05% a pH=10 con CH₃CN (95:5), y la fase móvil B era H₂O/CH₃CN (5:95); el gradiente era de 10 a 90% de B en 4 minutos después mantenimiento al 90% de B 1 minuto. El volumen de inyección era 10 µl. El espectrómetro de masas trabajaba en el modo de ion positivo y negativo, el voltaje capilar se ajustó a 2,5 KV (ES⁺); la temperatura de la fuente era 120°C; cono era 10 V; el intervalo de masas de barrido completo se ajustó de 100 a 800 uma.

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

Las condiciones de trabajo se definen a continuación:

Procedimiento preparativo 1 de HPLC/MS

El equipo de HPLC consistía en un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector de PDA 996 Waters y espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control de instrumentos, adquisición de datos y procesamiento de datos los proporcionaron los programas Empower y MassLynx 4.0. El análisis por HPLC se llevó a cabo a 25°C con un caudal de 20 ml/min usando una columna RP18 Waters X Terra 10 µm (19 x 250 mm). La fase móvil A era tampón de hidróxido amónico al 0,05% a pH=10 con CH₃CN (95:5), y la fase móvil B era CH₃CN; el gradiente era de 10 a 90% de B en 15 minutos después mantenimiento al 90% de B 3 minutos. El volumen de inyección era 10 µl.

El espectrómetro de masas trabajaba en el modo de ion positivo y negativo, el voltaje capilar se ajustó a 2,5 KV (ES⁺); la temperatura de la fuente era 120°C; cono era 10 V; el intervalo de masas de barrido completo se ajustó de 100 a 800 uma.

Procedimiento preparativo 2 de HPLC/MS

El equipo de HPLC consistía en un sistema Waters 2790 equipado con un detector de PDA 996 Waters y espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones de electropulverización (ESI). El control de instrumentos, adquisición de datos y procesamiento de datos los proporcionaron los programas Empower y MassLynx 4.0. El análisis por HPLC se llevó a cabo a 25°C con un caudal de 20 ml/min usando una columna RP18 Waters X Terra 10 µm (19 x 250 mm). La fase móvil A era TFA en agua al 0,1%/CH₃CN (95:5), y la fase móvil B era CH₃CN; el gradiente era de 10 a 90% de B en 15 minutos después mantenimiento al 90% de B 3 minutos. El volumen de inyección era 10 µl.

El espectrómetro de masas trabajaba en el modo de ion positivo y negativo, el voltaje capilar se ajustó a 2,5 KV (ES⁺); la temperatura de la fuente era 120°C; cono era 10 V; el intervalo de masas de barrido completo se ajustó de 100 a 800 uma.

RMN

Los espectros de RMN ¹H se registraron a una temperatura constante de 28°C en un espectrómetro Varian INOVA 400 que trabajaba a 400,50 MHz y equipado con una sonda de detección indirecta PFG de 5 mm en eje z (¹H{¹⁵N-³¹P}).

Los desplazamientos químicos están referidos respecto a señales de disolvente residual (DMSO-d₆: 2,50 ppm para ¹H, donde no se especifique de otra forma). Los datos se dan como sigue (δ), multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, s an. = singlete ancho, td = triplete de dobletes, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, m = multiplete, spt = septete), constantes de acoplamiento (J, Hz), y número de protones.

MS exacta

Los datos de masa exacta ESI(+) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Waters Q-ToF Ultima directamente conectado con un sistema de micro-HPLC Agilent 1100 como se ha descrito previamente (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2004, 18, 511-517).

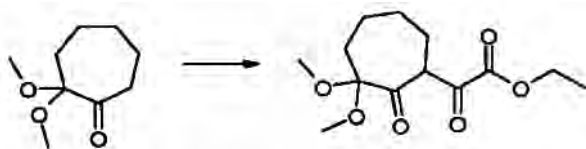
En los siguientes ejemplos, así como a lo largo de esta solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados aceptados en general.

DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
EDCI	hidrocloruro de <i>N</i> -etil- <i>N'</i> , <i>N'</i> -diisopropil-carbodiimida
AcOEt	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
Na ₂ CO ₃	Carbonato sódico
NaH	Hidruro sódico
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
HOBt	1 <i>H</i> -benzotriazol-1-ol
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
CH ₃ CN	Acetonitrilo
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
MeOH	Metanol
Na ₂ CO ₃	Carbonato sódico
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
LiN(TMS) ₂	Bis(trimetilsilil)amida
Et ₂ O	Éter dietílico
KH ₂ PO ₄	Dihidrogenofosfato potásico
AcOH	Ácido acético
KOH	Hidróxido potásico
NaOH	Hidróxido sódico
HCl	Ácido clorhídrico
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DMSO	Dimetilsulfóxido
NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato sódico
MeOH	Metanol
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
Na ₂ S ₂ O ₅	Metabisulfito sódico
Na ₂ S ₂ O ₃	Tiosulfato sódico
TFA	Ácido trifluoroacético
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
PdCl ₂ (dppf)	Cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
DME	1,2-Dimetoxietano
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio(II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio
BINAP	(2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
CuTC	Tiofeno-2-carboxilato de cobre(I)

Preparación A (etapa A)**(3,3-Dimetoxi-2-oxocicloheptil)(oxo)acetato de etilo**

5



Se añadió gota a gota LiN(TMS)₂ 1 M en THF (28,5 ml, 28,5 mmol) a -50°C a una disolución de 2,2-dimetoxicicloheptanona (4,10 g, 23,8 mmol) en 25 ml de Et₂O en atmósfera de argón. Después de 30 minutos a la misma temperatura, se añadieron también con agitación 3,55 ml de oxalato de dietilo con agitación. La disolución se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió una disolución de KH₂PO₄ al 10% (20 ml) y la disolución resultante se extrajo con Et₂O (3x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: AcOEt/ciclohexano 1/9) para dar 3,98 g (65% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

10

15

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 - 1,23 (m, 2H) 1,24 (t, J=7,08 Hz, 3H) 1,38 - 1,49 (m, 2H) 1,72-1,81(m, 2H) 1,91 - 2,00 (m, 2H) 3,10 (s, 3H) 3,21 (s, 3H) 4,16 - 4,25 (m, 2 H) 4,71 (dd, J=7,81, 4,88 Hz, 1 H).

Preparación B (etapa B1)

20

2-Metil-8-oxo-2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo

5 A una disolución de (3,3-dimetoxi-2-oxocicloheptil)(oxo)acetato de etilo 0,090 g (0,33 mmol) en 2 ml de EtOH y 4 ml de AcOH, se añadieron 0,020 ml (0,039 mmol) de N-metilhidrazina. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 8/2) para dar 0,035 g (38% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,72 - 1,87 (m, 4 H) 2,63 - 2,71 (m, 2 H) 3,00 - 3,07 (m, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 4,34 (q, J=7,08 Hz, 2 H)
MS calculado: 237,1234; MS encontrado: 237,1239

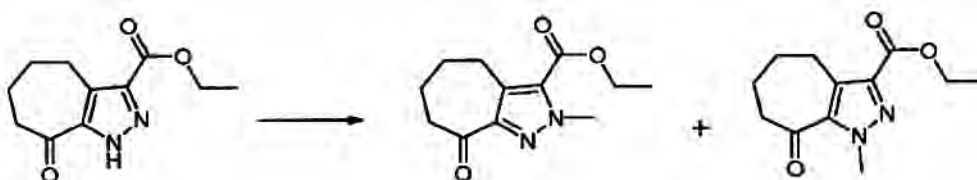
15 De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

8-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo

20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,73 - 1,93 (m, 4 H) 2,70 - 2,76 (m, 2 H) 3,07 (t, J = 6,47 Hz, 2 H) 4,27 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 14,08 (s an., 1H)
MS calculado: 223,1077; MS encontrado: 223,1078

Preparación C (etapa B1a)

25 **2-Metil-8-oxo-2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo y 1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



30 A una disolución de 8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 9,00 mmol) en DMF (20 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (3,52 g, 10,00 mmol) y yoduro de metilo (0,60 ml, 10,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se separó el disolvente a vacío, después se añadió DCM (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3x50 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 2/8) proporcionó 0,70 g (33% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro de **2-metil-8-oxo-2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

40 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,72 - 1,87 (m, 4 H) 2,63 - 2,71 (m, 2 H) 3,00 - 3,07 (m, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 4,34 (q, J=7,08 Hz, 2 H)
MS calculado: 237,1234; MS encontrado: 237,1239

y 1,40 g (66% de rendimiento) en forma de un sólido blanco de

1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo

50 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J=7,16 Hz, 3 H) 1,74 - 1,83 (m, 4 H) 2,68 - 2,77 (m, 2 H) 3,11 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 4,28 (q, J=7,16 Hz, 2 H)
MS calculado: 237,1234; MS encontrado: 237,1233

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

1-[3-(dimetilamino)propil]-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,70 - 1,88 (m, 6 H) 2,10 (s, 6 H) 2,20 (t, J=6,84 Hz, 2 H) 2,67 - 2,76 (m, 2 H) 3,05 - 3,16 (m, 2 H) 4,29 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 4,43 (t, J=7,45 Hz, 2 H)

5

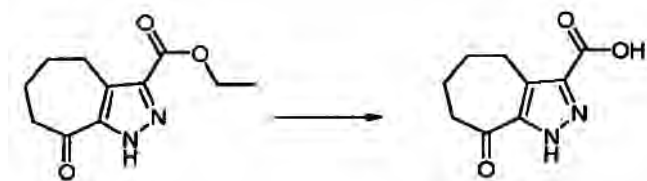
MS calculado: 308,1969; MS encontrado: 308,1972

5-Acetil-4-butil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

10 2-(2-Hidroxietil)-8-oxo-2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo

Preparación D (etapa B2)**Ácido 8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxílico**

15



20

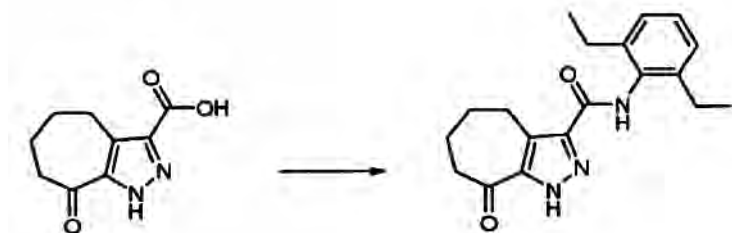
El 8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo (2,67 g, 12,01 mmol) se suspendió en EtOH (80 ml) y se trató con una disolución de NaOH 2 M (24 ml, 48,0 mmol) a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriar la mezcla se neutralizó con HCl 2 N (24 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar 2,0 g del compuesto del título (90% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

25

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 - 1,93 (m, 4 H) 2,71 (t, J=6,35 Hz, 2 H) 3,07 (t, J=5,61 Hz, 2 H) 12,73 (s an., 1H) 13,98 (s an., 1H)

Preparación E (etapa B3)**N-(2,6-dietilfenil)-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida**

30



35

Una suspensión de ácido 8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxílico (0,045 g, 0,232 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se trató con HOBt (0,047 g, 0,347 mmol), EDCI (0,065 g, 0,347 mmol), 2,6-dietilanilina (0,253 ml, 0,925 mmol) y DIPEA (0,188 ml, 1,390 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt (2x20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 2/8) proporcionó 0,027 g (35% de rendimiento) del compuesto del título.

40

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,77 - 1,92 (m, 4 H) 2,53 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,70 - 2,79 (m, 2 H) 3,12 (t, J = 5,92 Hz, 2 H) 7,04 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 13,96 (s, 1 H)
MS calculado: 326,1863; MS encontrado: 326,1869

45

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

1-metil-8-oxo-N-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida

50

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,42 - 1,58 (m, 2 H) 1,70 - 1,90 (m, 4 H) 2,68 - 2,75 (m, 2 H) 3,07 - 3,21 (m, 4 H) 8,13 (t, J = 5,86 Hz, 1 H) 13,42 - 14,11 (m, 1 H)

MS calculado: 236,1394; MS encontrado: 236,1397

8-oxo-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida

5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71 - 1,93 (m, 4 H) 2,69 -2,76 (m, 2 H) 3,12 (d, J=5,92 Hz, 2 H) 4,42 (d, J=6,23 Hz, 2 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 8,46 - 8,50 (m, 2 H) 8,89 (t, J=6,41 Hz, 1 H) 13,94 (s, 1H)

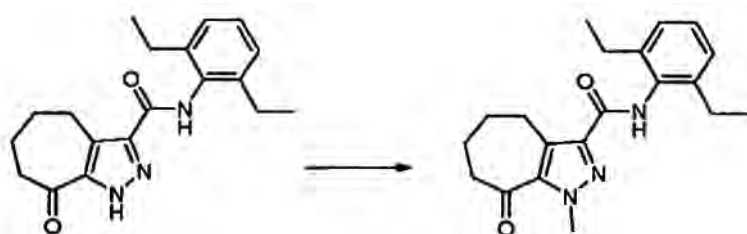
MS calculado: 285,1346; MS encontrado: 285,1344

10 **8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida**

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75 - 1,90 (m, 4 H) 2,68 - 2,74 (m, 2 H) 3,121 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 7,20 (s an., 1H), 7,50 (s an., 1H)

15 **Preparación F (etapa B4)**

***N*-(2,6-dietilfenil)-1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida**



20 A una disolución de *N*-(2,6-dietilfenil)-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida (1,04 g, 3,211 mmol) en DMF (12 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (1,255 g, 3,85 mmol) y yoduro de metilo (0,22 ml, 3,532 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió AcOEt (60 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3x50 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 1/9) proporcionó 0,99 g (91% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,69 - 1,86 (m, 4 H) 2,53 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,71 - 2,77 (m, 2 H) 3,13 - 3,20 (m, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 7,03 - 7,15 (m, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 1 H) 9,58 (s, 1 H)

30 MS calculado: 340,2020; MS encontrado: 340,2015

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

35 ***N*-metoxi-*N*,1-dimetil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida**

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 - 1,83 (m, 4 H) 2,68 - 2,73 (m, 2 H) 2,82 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 3,27 (s an., 3H) 3,67 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H)

40 ***N*-(2,6-dietilfenil)-1-(4-metoxibencil)-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida**

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,70 -1,83 (m, 4 H) 2,55 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,64 - 2,73 (m, 2H) 3,16 (t, J=5,98 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 5,62 (s, 2 H) 6,84 - 6,92 (m, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 3 H) 9,63 (s, 1H)

45 MS calculado: 446,2438; MS encontrado: 446,2437

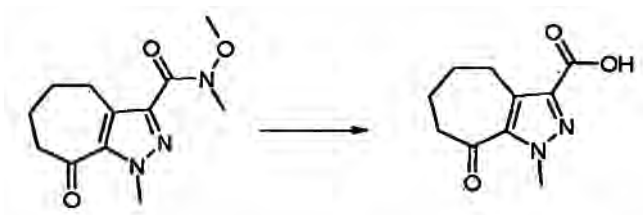
1-metil-8-oxo-*N*-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida

50 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,50 (sxt, J=7,32 Hz, 2 H) 1,68 - 1,84 (m, 4 H) 2,65 - 2,76 (m, 2 H) 3,11 - 3,20 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 8,12 (t, J=5,25 Hz, 1 H)

MS calculado: 250,1550; MS encontrado: 250,1547

Preparación G (etapa C1)

55 **ácido 1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxílico**

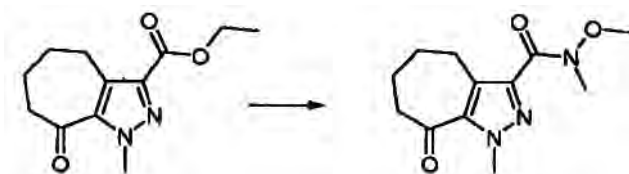


A una disolución de *N*-metoxi-*N*,1-dimetil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[*c*]pirazol-3-carboxamida (14 mg, 0,055 mmol) en EtOH (1 ml), se añadió una disolución de NaOH (2 M, 55 μ l). La reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h, se separó el disolvente a vacío, después se añadió DCM (5 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl al 25% (3x5 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (5 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 11 mg de un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 - 1,83 (m, 4 H) 2,68 - 2,76 (m, 2 H) 3,08 - 3,15 (m, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 12,83 (s an., 1H)

Preparación H (etapa D)

15 ***N*-metoxi-*N*,1-dimetil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[*c*]pirazol-3-carboxamida**



20 A una disolución de hidrocloreto de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (650 mg, 0,67 mmol) en 2 ml de THF anhidro en atmósfera de argón, se añadió gota a gota disolución de LiN(TMS)₂ 1 M en THF (1,32 ml, 1,32 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h, y después se añadió gota a gota 1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[*c*]pirazol-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,22 mmol) en 5 ml de THF anhidro a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2x30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El sólido bruto se usó sin más purificación (52 mg, rendimiento cuantitativo).

25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 - 1,83 (m, 4 H) 2,68 - 2,73 (m, 2 H) 2,82 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 3,27 (s an., 3H) 3,67 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H)

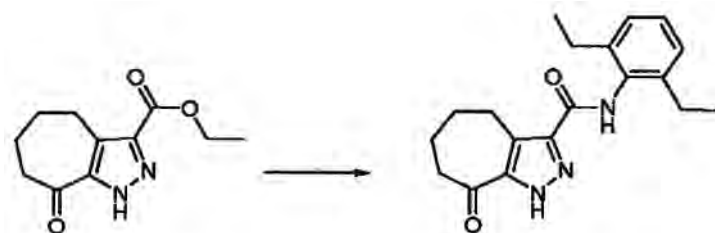
30 De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-metoxi-*N*,2-dimetil-8-oxo-2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[*c*]pirazol-3-carboxamida

35 *N*-metoxi-*N*-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[*c*]pirazol-3-carboxamida

Preparación I (etapa D)

40 ***N*-(2,6-dietilfenil)-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[*c*]pirazol-3-carboxamida**



A una disolución de 2,6-dietilanilina (0,106 ml, 0,66 mmol) en 5 ml de THF anhidro en atmósfera de argón, se añadió gota a gota una disolución de LiN(TMS)₂ 1 M en THF (0,660 ml, 0,66 mmmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C

5 durante 0,5 h y después se añadió 8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo (0,050 g, 0,22 mmol) en 5 ml de THF anhidro a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2x30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 2/8) para dar 0,055 g (80% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,77 - 1,92 (m, 4 H) 2,53 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,70 - 2,79 (m, 2 H) 3,12 (t, J = 5,92 Hz, 2 H) 7,04 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 13,96 (s, 1 H)
MS calculado: 326,1863; MS encontrado: 326,1869

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

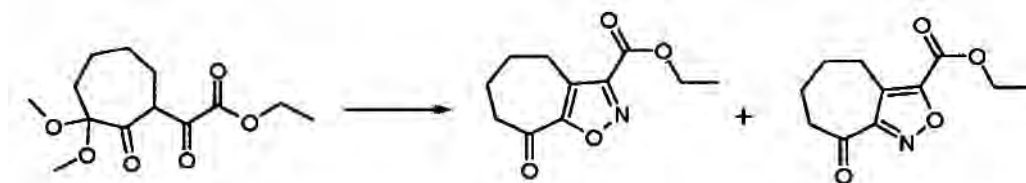
15 ***N*-(2,6-dietilfenil)-*N*,1-dimetil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida**

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, J=7,51 Hz, 6 H) 1,65 - 1,77 (m, 4 H) 1,75 - 1,87 (m, 2 H) 2,51 - 2,58 (m, 4 H) 2,58 - 2,64 (m, 4 H) 2,83 - 2,94 (m, 2 H) 3,16 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H)
MS calculado: 354,2176; MS encontrado: 354,2164

20 **Preparación L (etapa E1)**

8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo y

25 **8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[c]isoxazol-3-carboxilato de etilo**



30 A una disolución de (3,3-dimetoxi-2-oxocicloheptil)(oxo)acetato de etilo (0,850 g, 3,12 mmol) en 15 ml de EtOH, se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (0,225 g, 3,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida y el sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano: 1/9) para dar 0,245 g (35% de rendimiento) de:

8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo

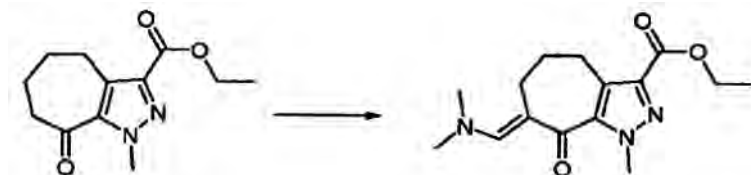
35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, J = 7,08 Hz, 3 H) 1,80 - 1,89 (m, 2 H) 1,89 - 1,99 (m, 2 H) 2,74 - 2,84 (m, 2 H) 2,96 (t, J = 6,10 Hz, 2 H) 4,38 (q, J = 7,08 Hz, 2 H)

y 0,120 g (17% de rendimiento) de:

40 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[c]isoxazol-3-carboxilato de etilo

Preparación M (etapa H)

45 **(7*E*)-7-[(dimetilamino)metiliden]-1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



50 A una disolución de 1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo (210 mg, 0,94 mmol) en DMF (2 ml), se añadió acetal di-terc-butílico de la *N,N*-dimetilformamida (0,68 ml, 2,82 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se usó sin más purificación.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 2,32 (t, J = 6,47 Hz, 2 H) 2,87 (t,

J=7,08 Hz, 2 H) 3,12 (s, 6 H) 3,98 (s, 3 H) 4,26 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 7,55 (s, 1 H)

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

5

(7E)-N-(2,6-dietilfenil)-7-[(dimetilamino)metiliden]-1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,74-1,82 (m, 2 H) 2,36 (t, J=6,40 Hz, 2H) 2,53 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,88 - 2,96 (m, 2 H) 3,13 (s, 6H) 4,03 (s, 3 H) (m, 2H) 7,09 - 7,13 (m, 2H) 7,17 - 7,22 (m, 1H) 7,55 (s, 1H) 9,45 (s an., 1H)

MS calculado: 395,2442; MS encontrado: 395,2437

15 **(7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-N-metoxi-N,1-dimetil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida**

20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,72 -1,73 (m, 2 H) 2,33 (t, J=6,47 Hz, 2 H) 2,61 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,11 (s, 6 H) 3,28 (s, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 7,52 (s, 1 H)

MS calculado: 307,1765; MS encontrado: 307,1761

25 **(7E)-N-(2,6-dietilfenil)-7-[(dimetilamino)metiliden]-1-(4-metoxibencil)-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida**

25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 (t, J=7,51 Hz, 6 H) 1,77 (quin, J=6,60 Hz, 2 H) 2,25 (t, J=6,60 Hz, 2 H) 2,54 (q, J=7,51 Hz, 4 H) 2,85 - 2,96 (m, 4 H) 3,12 (s, 6 H) 3,72 (s, 3 H) 5,59 (s, 2 H) 6,83 - 6,91 (m, 2 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 3 H) 7,57 (s, 1 H) 9,47 (s, 1 H)

30 MS calculado: 501,2860; MS encontrado: 501,2856

(7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo

35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,33 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 2,84 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 3,12 - 3,17 (m, 6 H) 4,37 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 7,61 (s, 1 H)

MS calculado: 279,1340; MS encontrado: 279,1342

(7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[c]isoxazol-3-carboxilato de etilo

40

(7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo

(7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-2-metil-8-oxo-2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo

45 (7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-1-metil-8-oxo-N-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida

(7E)-7-[(dimeti)amino)metiliden]-1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida

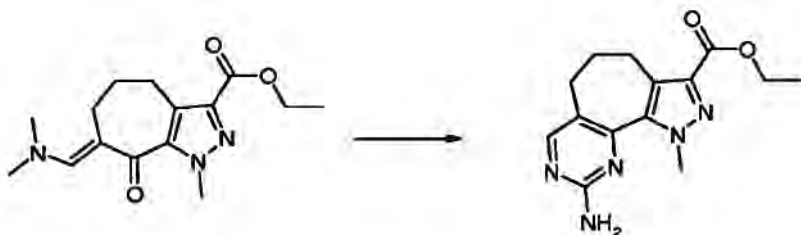
50

5-acetil-4-[(4Z)-5-(dimetilamino)pent-4-en-1-il]-1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

3-acetil-4-[(4Z)-5-(dimetilamino)pent-4-en-1-il]-1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Ejemplo 1 (etapa I1)

55 **9-amino-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



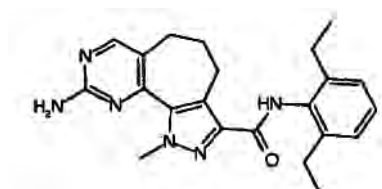
A una disolución de (7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo (240 mg, 0,86 mmol) en EtOH (7,5 ml), se añadió carbonato de guanidina (86 mg, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 24 h. El disolvente se separó a presión reducida, el producto bruto se trituró con hexano y EtOH y se recogió por filtración para dar 84 mg de un sólido blanco (79% de rendimiento).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,86 - 1,97 (m, 2 H) 2,45 - 2,50 (m, 2 H) 2,96 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 4,28 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 6,58 (s, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

MS calculado: 288,1455; MS encontrado: 288,1456

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

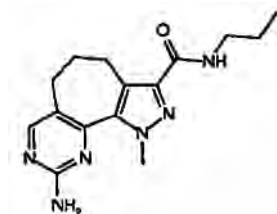
9-amino-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (30)



RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,84 - 1,97 (m, 2 H) 2,49 - 2,58 (m, 6 H) 2,99 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 4,25 (s, 3 H) 6,57 (s, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 9,47 (s, 1 H)

MS calculado: 391,2241; MS encontrado: 391,2234

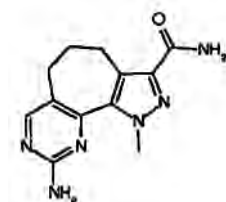
9-amino-1-metil-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (t, J = 7,57 Hz, 3 H) 1,44 - 1,59 (m, 2 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,42 - 2,48 (m, 2 H) 2,98 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,12 - 3,21 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 6,55 (s, 2 H) 8,01 (t, J=5,92 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H)

MS calculado: 301,1772; MS encontrado: 301,1771

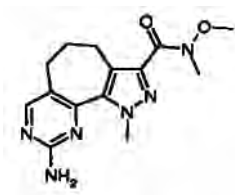
9-amino-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (44)



RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,42 - 2,48 (m, 2 H) 2,99 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 4,17 (s, 3 H) 6,54 (s, 2 H) 7,15 (s an., 1H) 7,38 (s an., 1 H) 8,16 (s, 1 H)

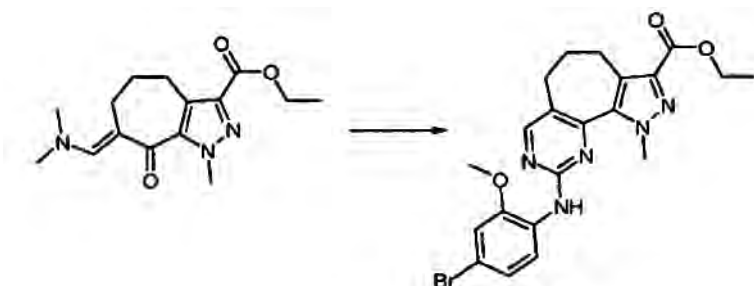
MS calculado: 259,1302; MS encontrado: 259,1309

9-amino-N-metoxi-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



Ejemplo 2 (etapa I2)

- 5 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



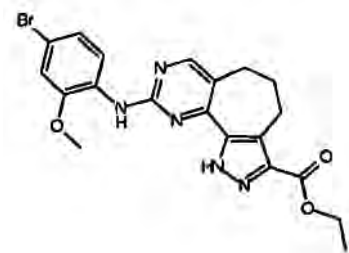
- 10 A una suspensión de (7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo 1,72 g (5,92 mmol) en 20 ml de DMF, se añadió N-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-guanidina 1,60 g (6,511 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se secó hasta sequedad. El sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 4/6) para dar 2,30 g (82% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

- 15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,89 - 2,08 (m, 2 H) 2,55 - 2,62 (m, 2 H) 2,98 (t, J=7,07 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 4,28 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J=8,50, 2,10 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=2,10 Hz, 1H) 7,95 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H)

- 20 MS calculado: 472,0979; MS encontrado: 472,0972

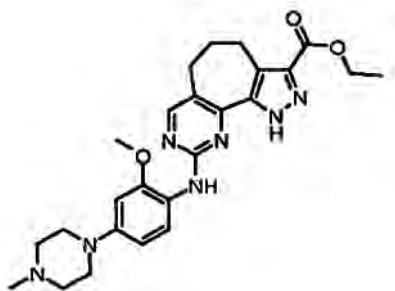
De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

- 25 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



- 30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,87-1,99 (m, 2 H) 2,76 - 2,85 (m, 2 H) 3,10 (t, J=6,04 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J=8,54, 1,95 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,40 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 13,88 (s, 1 H)
MS calculado: 458,0823; MS encontrado: 458,0812

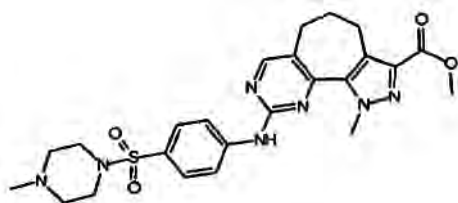
- 35 **9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (6)**



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,26 (s an., 3 H) 2,51-2,56 (m, 4 H) 2,72-2,80 (m, 2 H) 3,04 - 3,19 (m, 6 H) 3,87 (s, 3 H) 4,29 (q, J = 7,14 Hz, 1 H) 6,51 (dd, J=8,79 y 2,44 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1H) 8,10 (d, J=8,79 Hz, 1H) 8,31 (s, 1 H) 13,81 (s an., 1 H)

MS calculado: 478,2561; MS encontrado: 478,2539

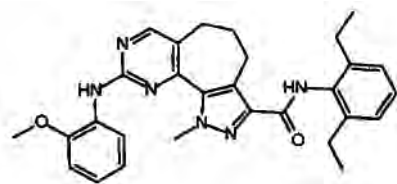
10 **1-metil-9-([4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil)amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,96-2,07 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,31 - 2,40 (m, 4 H) 2,59 - 2,65 (m, 2 H) 2,82-2,92 (m, 4 H) 3,00 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,24 (s, 3 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H) 7,91 - 8,08 (m, 2 H) 8,53 (s, 1H) 10,13 (s, 1H)

MS calculado: 512,2075; MS encontrado: 512,2067

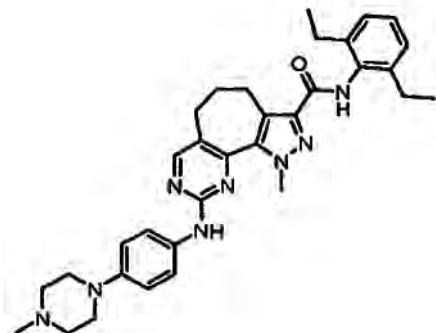
20 **N-(2,6-dietilfenil)-9-[(2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (24)**



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,91 - 2,01 (m, 2 H) 2,51 - 2,63 (m, 6 H) 3,02 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,15 (s, 3 H) 6,93 - 7,01 (m, 1 H) 7,04 - 7,08 (m, 2 H) 7,10 - 7,14 (m, 2 H) 7,18 - 7,23 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H)

MS calculado: 497,2660; MS encontrado: 497,2648

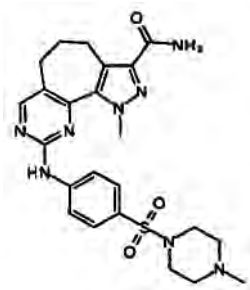
30 **N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (29)**



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,1 - 2,01 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 4 H) 2,52 - 2,62 (m, 6 H) 3,01 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,04 - 3,11 (m, 4 H) 4,21 (s, 3 H) 6,87 - 6,95 (m, 2 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 1H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H)

MS calculado: 565,3398; MS encontrado: 565,3387

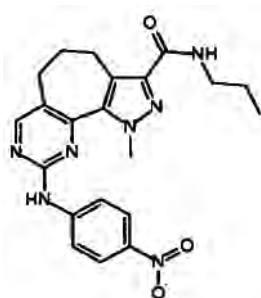
10 **1-metil-9-((4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (45)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,62 (s an., 3 H) 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 2,07 - 2,23 (m, 2 H) 2,25 - 2,43 (m, 4 H) 2,78 - 2,95 (m, 4 H) 3,05 (t, J = 7,14 Hz, 2 H) 4,27 (s, 3 H) 7,06 (s an., 1 H) 7,14 (s an., 1 H) 7,64 - 7,74 (m, 2 H) 8,06 - 8,14 (m, 2 H) 8,10 (s, 1H) 10,50 (s, 1 H)

MS calculado: 497,2078; MS encontrado: 497,2080

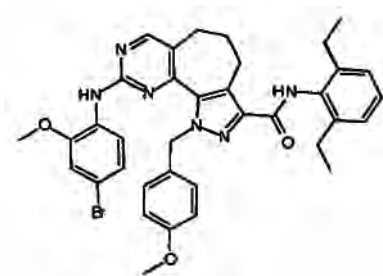
20 **1-metil-9-[(4-nitrofenil)amino]-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (46)**



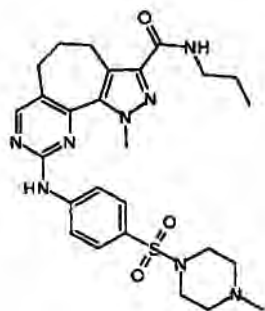
25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, J=7,38 Hz, 3 H) 1,39 - 1,59 (m, 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,56 - 2,64 (m, 2 H) 3,03 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,15 - 3,25 (m, 2 H) 4,22 (s, 3 H) 7,97 - 8,05 (m, 2 H) 8,09 (t, J = 6,04 Hz, 1 H) 8,20 - 8,26 (m, 2 H) 8,56 (s, 1H) 10,39 (s, 1H)

MS calculado: 422,1935; MS encontrado: 422,1933

30 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



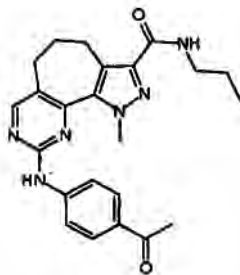
5 **1-metil-9-((4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)amino)-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (50)**



10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, J=7,38 Hz, 3 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 1,92 - 2,04 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,31 - 2,41 (m, 4 H) 2,55 - 2,64 (m, 2 H) 2,82 - 2,92 (m, 4 H) 3,02 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,15 - 3,23 (m, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 7,97 - 8,03 (m, 2 H) 8,07 (t, J=6,04 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,12 (s, 1H)

MS calculado: 539,2548; MS encontrado: 539,2548

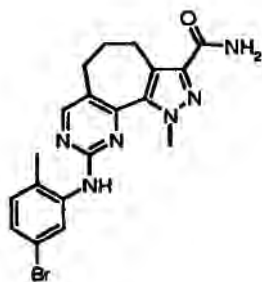
15 **9-((4-acetilfenil)amino)-1-metil-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (51)**



20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, J=7,38 Hz, 3 H) 1,48 - 1,56 (m, 2 H) 1,96 - 2,03 (m, 2 H) 2,55 - 2,62 (m, 2 H) 3,03 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,15 - 3,23 (m, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 7,87 - 7,96 (m, 4 H) 8,07 (t, J=6,10 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H)

MS calculado: 419,2190; MS encontrado: 419,2192

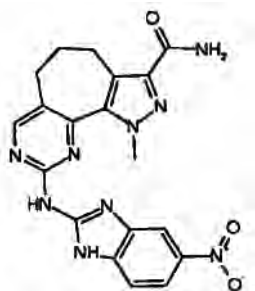
25 **9-((5-bromo-2-metilfenil)amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (65)**



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89 - 1,97 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 3,01 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 7,16 (s an., 1 H) 7,33 - 7,37 (m, 1 H) 7,38 (s an., 1 H) 7,44 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,47 - 7,49 (m, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H)

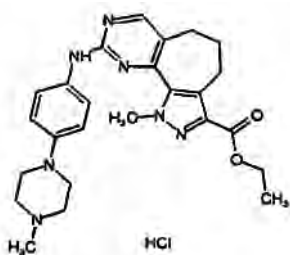
MS calculado: 427,0877; MS encontrado: 427,0875

10 **1-metil-9-[(5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (66)**



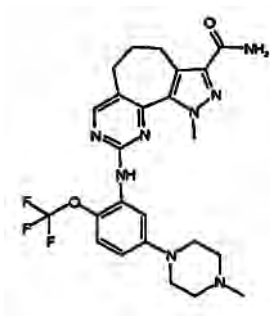
MS calculado: 420,1527; MS encontrado: 420,1537

15 **hidrocloruro del 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



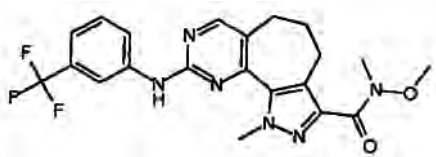
20 MS calculado: 462,2612; MS encontrado: 462,2629

25 **1-metil-9-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (68)**



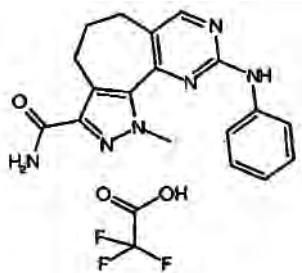
MS calculado: 517,2282; MS encontrado: 517,2277

- 5 **N-metoxi-N,1-dimetil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (72)**



- 10 MS calculado: 447,1751; MS encontrado: 447,1738

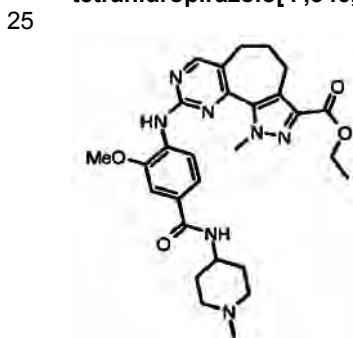
1-metil-9-(fenilamino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida trifluoroacetato (73)



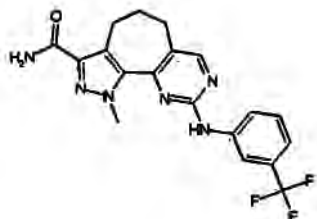
- 15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,89 - 2,04 (m, 2 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 3,02 (t, J = 7,02 Hz, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 6,96 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 7,19 (s an., 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,42 (s an., 1 H) 7,72 (d, J=7,69 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 9,53 (s, 1H)

- 20 MS calculado: 335,1615; MS encontrado: 335,1622

9-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo



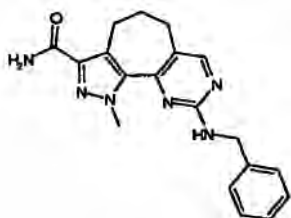
1-metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (77)



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,93 - 2,03 (m, 2 H) 2,55 - 2,61 (m, 2 H) 3,02 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 7,20 (s an., 1 H) 7,28 (d, J=8,06 Hz, 1 H) 7,45 (s an., 1 H) 7,53 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=8,06 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H)

MS calculado: 403,1489; MS encontrado: 403,1480

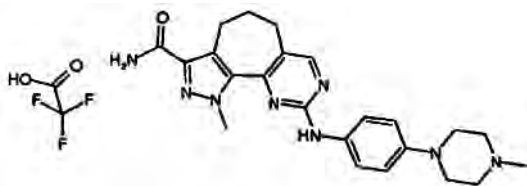
10 **9-(bencilamino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (79)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,83 - 1,95 (m, 2 H) 2,44 - 2,49 (m, 2 H) 2,98 (t, J = 7,02 Hz, 2 H) 3,96 (s an., 3 H) 4,52 - 4,57 (m, 2 H) 7,15 (s an., 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 4 H) 7,37 (s an., 1 H) 7,76 (s an., 1 H) 8,22 (s, 1 H)

MS calculado: 349,1772; MS encontrado: 349,1761

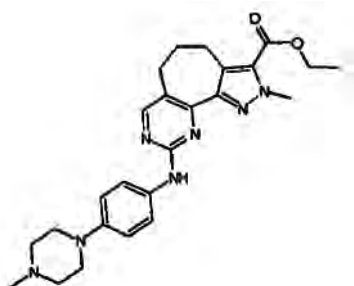
20 **trifluoroacetato de 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,5-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (67)**



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,82 - 2,05 (m, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 2,79 - 2,96 (m, 5 H) 3,01 (t, J=7,02 Hz, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 2 H) 3,48 - 3,61 (m, 2 H) 3,68 - 3,80 (m, 2 H) 4,15 (s, 3 H) 6,82 - 7,07 (m, 2 H) 7,20 (s an., 1 H) 7,38 (s an., 1 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H) 9,57 (s an., 1 H)

MS calculado: 433,2459; MS encontrado: 433,2470

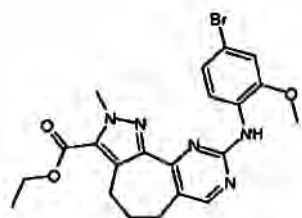
30 **2-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,85 - 1,98 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,58 - 2,68 (m, 2 H) 2,91 - 3,10 (m, 6 H) 4,14 (s, 3 H) 4,32 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 6,83 (d, J=9,03 Hz, 2 H) 7,68 (d, J=9,03 Hz, 2 H) 8,23 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)

MS calculado: 462,2612; MS encontrado: 462,2619

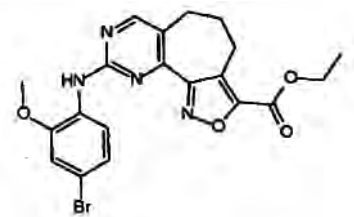
10 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 2,68 - 2,76 (m, 2 H) 3,05 (t, J=6,47 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,19 (s, 3 H) 4,35 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=2,20 Hz, 1H) 7,90 (s, 1H) 8,35 (s, 1 H) 8,52 (d, J=8,67 Hz, 1 H)

MS calculado: 472,0979; MS encontrado: 472,0979

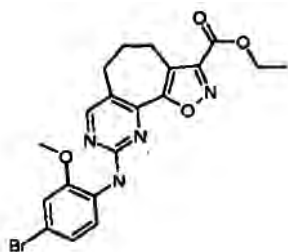
20 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,89 - 2,05 (m, 2 H) 2,43 - 2,47 (m, 2 H) 3,01 (t, J=6,20 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,36- 4,43 (m, 2 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,22 - 7,25 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H)

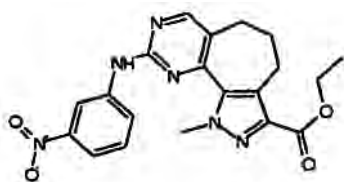
MS calculado: 459,0663; MS encontrado: 459,0684

30 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



1-metil-9-[(3-nitrofenil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

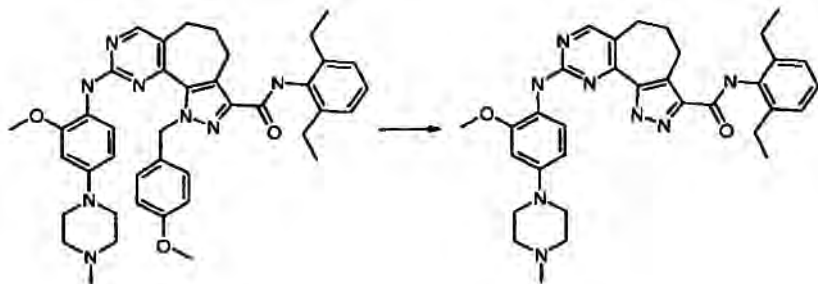
5



MS calculado: 409,1619; MS encontrado: 409,1614

10 Ejemplo 3 (conversión 1)

N-(2,6-dietilfenil)-9-[(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (49)



15

Se disolvió *N*-(2,6-dietilfenil)-1-(4-metoxibencil)-9-[(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (0,905, 1,29 mmol) en TFA. La mezcla se agitó durante 2 horas a 70°C. El disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyente: DCM/MeOH: 95/5) para dar 0,628 mg (84% de rendimiento) del compuesto del título.

20

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,85 -1,95 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,44 - 2,49 (m, 4 H) 2,57 (q, J = 7,57 Hz, 4H) 2,73 - 2,82 (m, 2 H) 3,06 - 3,17 (m, 6 H) 3,88 (s, 3 H) 6,52 (dd, J=8,79, 2,56 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,13 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 13,69 (s, 1H)

25

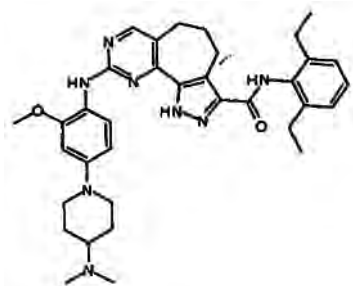
MS calculado: 581,3347; MS encontrado: 581,3331

30

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

35

N-(2,6-dietilfenil)-9-[(4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (62)



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,42 -1,57 (m, 2 H) 1,80 - 1,95 (m, 4 H) 2,20 (s, 6 H) 2,57 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,60 - 2,70 (m, 2 H) 2,71 - 2,81 (m, 2 H) 3,12 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 3,61 - 3,70 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 6,52 (dd, J=8,79, 2,50 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 8,11 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1H) 9,48 (s an., 1 H)

MS calculado: 609,3660; MS encontrado: 609,3660

10 Ejemplo 4 (conversión 2)

9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo y

15 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



20 A una disolución de 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,155 g, 0,338 mmol) en DMF (4 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (0,165 g, 0,506 mmol) y yoduro de metilo (0,019 ml, 0,304 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se separó a vacío, después se añadió AcOEt (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml). La fracción acuosa se extrajo con AcOEt (20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 3/7) proporcionó 0,040 g (25% de rendimiento) de

9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,89 - 2,08 (m, 2 H) 2,55 - 2,62 (m, 2 H) 2,98 (t, J=7,07 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 4,28 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J=8,50, 2,10 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=2,10 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1H) 8,40 (s, 1 H)

35 MS calculado: 472,0979; MS encontrado: 472,0972

y 0,045 g (28% de rendimiento) de **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**

40 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 2,68 - 2,76 (m, 2 H) 3,05 (t, J=6,47 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,19 (s, 3 H) 4,35 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=2,20 Hz, 1H) 7,90 (s, 1H) 8,35 (s, 1 H) 8,52 (d, J=8,67 Hz, 1 H)
MS calculado: 472,0979; MS encontrado: 472,0979

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

1-[3-(dimetilamino)propil]-8-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

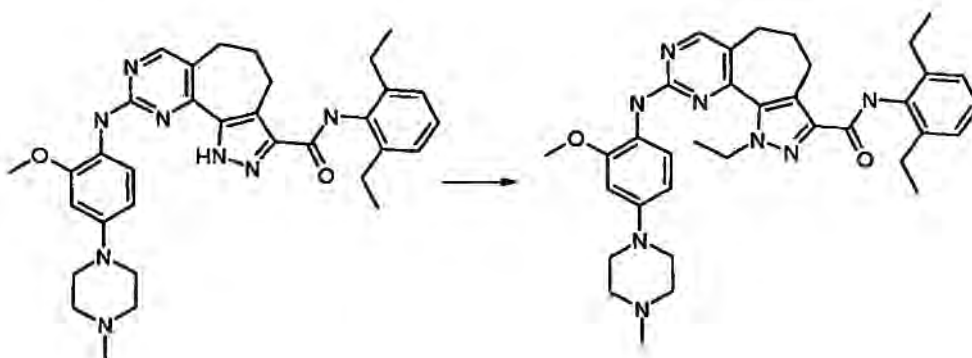
5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,80 - 1,92 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 8 H) 2,19 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 2,58 - 2,63 (m, 2 H) 2,97 (t, J = 7,08 Hz, 2 H) 4,29 (q, J = 7,08 Hz, 2 H) 4,66 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 8,60 (s, 1H)

MS calculado: 390,1958; MS encontrado: 390,1951

10

Ejemplo 5 (Conversión 3)**N-(2,6-dietilfenil)-1-etil-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (52)**

15



A una disolución de N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (0,065 g, 0,11 mmol) en DMF (1,1 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (0,073 g, 0,22 mmol) y bromoetano (0,008 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, el disolvente se separó a vacío, después se añadió DCM (10 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x15 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5) proporcionó 30 mg (30%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

25

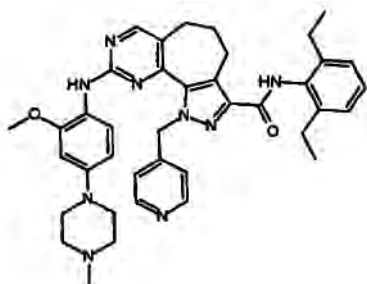
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1:11 (t, J=7,51 Hz, 6 H) 1,20 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,87 - 2,01 (m, 2 H) 2,26-2,43 (m, 4 H) 2,52 - 2,58 (m, 7 H) 2,58-2,71 (m, 2 H) 2,96 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,10 - 3,24 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,51 (q, J = 7,08 Hz, 2 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,44 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 7,47 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H)

30

MS calculado: 609,3660; MS encontrado: 609,3666

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

35

N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (53)

40

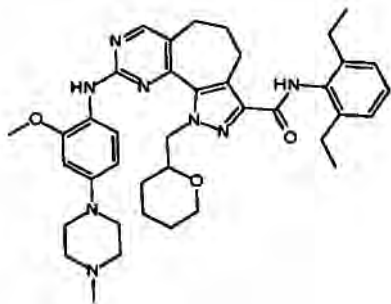
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,85 - 2,00 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,44-2,50 (m, 4H) 2,52 - 2,60 (m, 6 H) 3,07 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 3,09 - 3,17 (m, 4 H) 3,77 (s, 3 H) 5,93 (s, 2 H) 6,40 (dd, J=8,79, 2,56 Hz,

1 H) 6,59 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 6,90 - 6,97 (m, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,39 - 8,45 (m, 2 H) 9,53 (s, 1 H)

MS calculado: 672,3769; MS encontrado: 672,3759

5

N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (54)



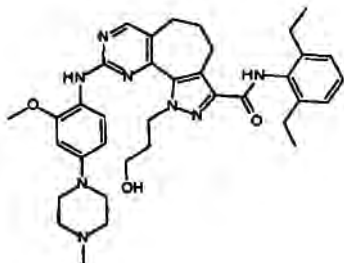
10

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,29 - 1,43 (m, 5 H) 1,64 - 1,74 (m, 1 H) 1,85 - 2,04 (m, 2 H) 2,26 (s an., 3 H) 2,45 - 2,52 (m, 4H) 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,79 - 3,04 (m, 4 H) 3,09 - 3,19 (m, 4 H) 3,17 - 3,23 (m, 1 H) 3,61 - 3,68 (m, 1 H) 3,69 - 3,75 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,51 - 4,61 (m, 1 H) 4,61 - 4,72 (m, 1 H) 6,51 (dd, J=8,54, 2,45 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2,454 Hz, 1 H) 7,02 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,26 (m, 1 H) 7,62 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H)

15

MS calculado: 679,4079; MS encontrado: 679,4076

20 **N-(2,6-dietilfenil)-1-(3-hidroxiopropil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (55)**

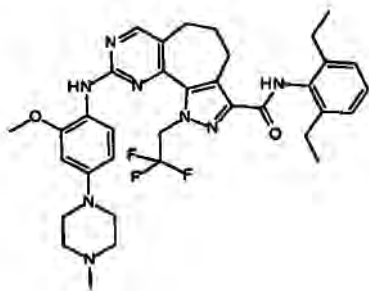


25

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,86 (quin, J=6,74 Hz, 2 H) 1,91 - 2,04 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,47 - 2,52 (m, 4H) 2,56 (q, J = 7,57 Hz, 8 H) 2,97 (t, J=6,74 Hz, 2 H) 3,08 - 3,17 (m, 4 H) 3,32 - 3,39 (m, 2H) 3,80 (s, 3 H) 4,43 - 4,50 (m, 1 H) 4,57 - 4,66 (m, 2 H) 6,50 (dd, J=8,67, 2,44 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 1 H) 7,60 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,32 (s, 1H) 9,43 (s, 1 H)

MS calculado: 639,3766; MS encontrado: 639,3769

30 **N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (56)**



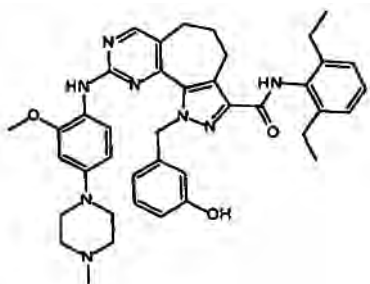
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,110 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,88 - 2,00 (m, 2 H) 2,26 (s an., 3 H) 2,52 - 2,61 (m, 10 H) 3,03 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,10 - 3,20 (m., 4 H) 3,77 (s, 3 H) 5,67 (q, J=8,99 Hz, 2 H) 6,51 (dd, J=8,45, 2,44 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,40 (d, J=8,45 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)

5

MS calculado: 663,3378; MS encontrado: 663,3370

***N*-(2,6-dietilfenil)-1-(3-hidroxibencil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (57)**

10



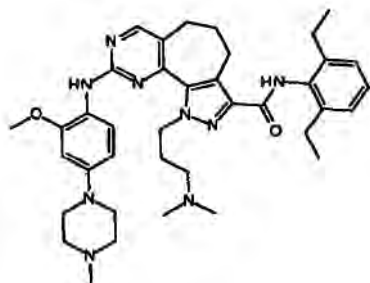
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,92 - 2,02 (m, 2 H) 2,41 (s an., 3H) 2,52 - 2,60 (m, 6 H) 2,64 - 2,83 (m, 4H) 3,01 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,10 - 3,27 (m, 4H) 3,78 (s, 3 H) 5,84 (s, 2 H) 6,30 - 6,33 (m, 1 H) 6,38 - 6,44 (m, 1 H) 6,46 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1 H) 6,58 (dd, J=8,06, 2,07 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,03 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 1H) 7,59 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H)

15

MS calculado: 687,3766; MS encontrado: 687,3771

20

***N*-(2,6-dietilfenil)-1-[3-(dimetilamino)propil]-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (58)**



25

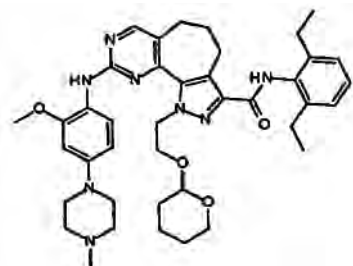
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,80 -1,99 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,35 - 2,48 (m, 4H) 2,49-2,63 (m, 8H) 2,96 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,08 - 3,19 (m, 4H) 3,77 (s, 3 H) 4,53 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 6,50 (dd, J=8,73, 2,44 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,48 (d, J = 8,73 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H)

30

MS calculado: 666,4239; MS encontrado: 666,4233

***N*-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (59)**

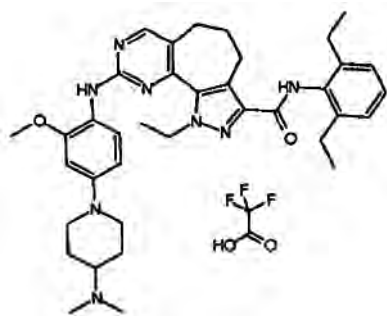
35



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,16-,147 (m, 6H) 1,91 - 2,01 (m, 2 H) 2,28 (s an., 3 H) 2,48 - 2,59 (m, 10H) 2,97 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,10 - 3,21 (m, 4 H) 3,35 - 3,47 (m, 1H) 3,57 - 3,66 (m, 1H) 3,74 - 3,78 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,37-4,42 (m, 1 H) 4,82 (t, J=5,07 Hz, 2 H) 6,52 (dd, J=8,67, 2,44 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,55 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,32 (s, 1H) 9,44 (s, 1 H)

MS calculado: 709,4185; MS encontrado: 709,4171

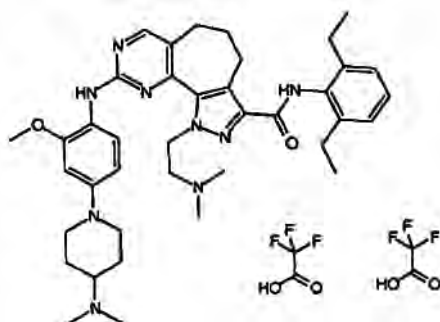
10 **trifluoroacetato de N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-etil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (63)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,21 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,63 - 1,79 (m, 2 H) 1,87-1,99 (m, 2 H) 2,00 - 2,19 (m, 2 H) 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,66 - 2,75 (m, 2 H) 2,79 (d, J=5,00 Hz, 6 H) 2,96 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,81 - 3,87 (m, 2 H) 4,52 (q, J = 7,08 Hz, 2 H) 6,55 (dd, J=8,73, 2,50 Hz, 2 H) 6,68 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 7,10 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 - 7,21 (m, 1 H) 7,48 (d, J = 8,73 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 9,54 (s an., 1 H)

20 MS calculado: 637,3973; MS encontrado: 637,3961

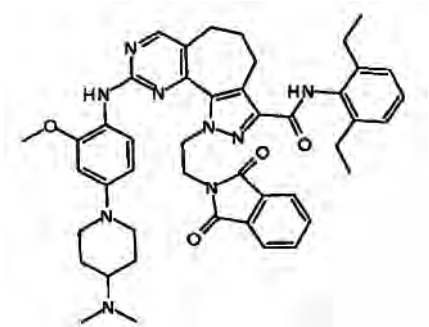
bis(trifluoroacetato) de N-(2,6-dietilfenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (64)



25
30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,62 - 1,78 (m, 2 H) 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,54-2,58 (m, 2H) 2,59 (q, J=7,53 Hz, 4 H) 2,67 - 2,74 (m, 2 H) 2,80 (d, J=4,76 Hz, 6 H) 2,86 (d, J=3,91 Hz, 6 H) 3,04 (t, J = 6,96 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,82 - 3,91 (m, 2 H) 4,94 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 6,56 (dd, J=8,73, 2,44 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,15 - 7,19 (m, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 1 H) 7,49 (d, J = 8,73 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,10 (s an., 1H) 9,50 (s, 1 H.) 9,63 (s an., 1 H)

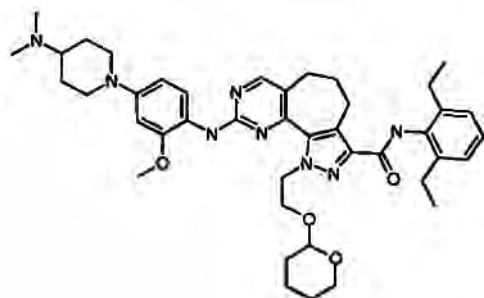
MS calculado: 680,4395; MS encontrado: 680,4382

35 **N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-(2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (69)**



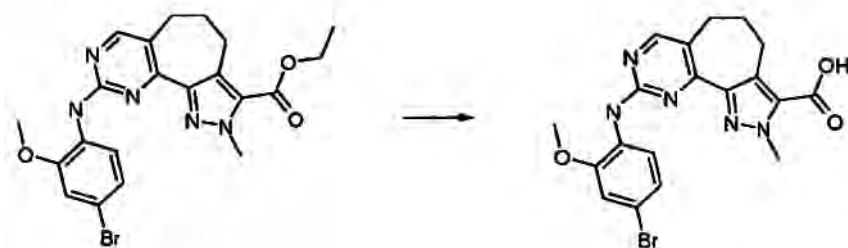
MS calculado: 782,4137; MS encontrado: 782,4117

- 5 ***N*-(2,6-dietilfenil)-9-([4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



10 **Ejemplo 6 (Conversión 4)**

ácido 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico



15

Se suspendió el 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,250 g, 0,530 mmol) en EtOH anhidro (5 ml) y se trató con una disolución de NaOH 2 M (0,260 ml, 0,5 eq.) a temperatura de reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en agua. Después de tratamiento con AcOH, el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (190 mg, 80% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

20

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,86 - 2,02 (m, 2 H) 2,65- 2,75 (m, 2 H) 3,05 (t, J=6,47 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,18 (s, 3 H) 7,15 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1H) 7,20 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,53 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 13,50 (s, 1 H)

25

MS calculado: 444,0666; MS encontrado: 444,0667

30

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

9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de sodio

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85-1,97 (m, 2 H) 2,51-2,54 (m, 2 H) 3,00 (t, J=7,14 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 7,15 (dd, J=8,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H)

5 MS calculado: 444,0666; MS encontrado: 444,0646

ácido 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico

10 MS calculado: 430,0509; MS encontrado: 430,0510

ácido 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico

15 MS calculado: 430,0509; MS encontrado: 430,0514

ácido 2-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico

20 **ácido 9-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}arnino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico**

ácido 1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico (92)

25 MS calculado: 291,0910; MS encontrado: 291,0922

ácido 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico

30 MS calculado: 434,2299; MS encontrado: 434,2306

ácido 1-metil-9-[(3-nitrofenil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico

35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 2,57 - 2,63 (m, 2 H) 2,99 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 7,49 (s, 1 H) 7,59 (t, J=8,15 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,15, 2,30 Hz, 1 H) 8,04 - 8,08 (m, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,86 (t, J=2,30 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 12,70 (s ancho, 1 H)

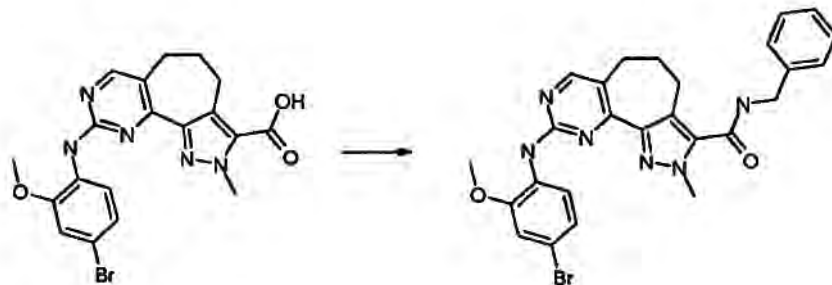
MS calculado: 381,1306; MS encontrado: 381,1313

40

Ejemplo 7 (Conversión 5)

N-bencil-9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

45



Una suspensión de sal de potasio del ácido 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico (0,050 g, 0,110 mmol) en DMF anhidra (5,0 ml) se trató con DIPEA (0,056 ml, 0,033 mmol) y TBTU (0,065 g, 0,200 mmol). Después la mezcla se trató con bencilamina (0,015 ml, 0,011 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,045 mg, 77% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.

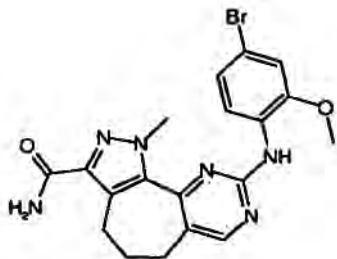
50

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,91-2,02 (m, 2 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,01 (t, J=7,14 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 4,42 (d, J=6,35 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J=8,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 3 H) 7,27 - 7,36 (m, 3 H) 7,98 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,64 (t, J=6,35 Hz, 1 H)

5 MS calculado: 533,1295; MS encontrado: 533,1292

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

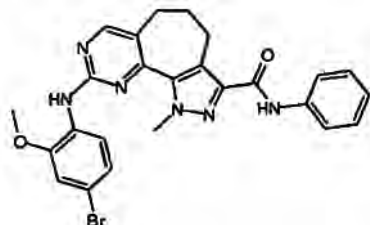
10 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (1)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,99 - 2,02 (m, 2 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 3,01 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 7,15 (dd, J=8,54, 1,83 Hz, 1 H) 7,18 (s an., 1 H) 7,23 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,42 (s an., 1 H) 7,98 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H)

MS calculado: 443,0826; MS encontrado: 443,0829

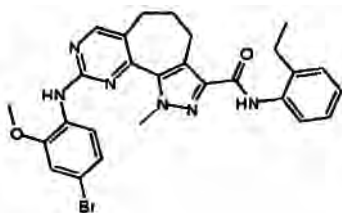
20 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-N-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,91 - 2,05 (m, 2 H) 2,56 - 2,62 (m, 2 H) 3,06 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,17 (s, 3 H) 7,04 - 7,14 (m, 1 H) 7,16 (dd, J=8,48, 2,20 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,72-7,90 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1H) 8,43 (s, 1 H) 10,00 (s, 1H)

30 MS calculado: 519,1139; MS encontrado: 519,1116

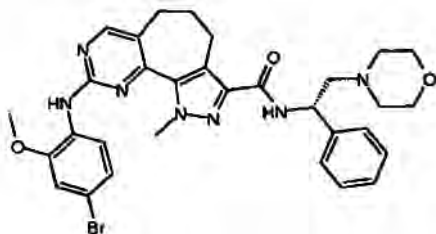
9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2-etilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



35 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,17 (t, J=7,57 Hz, 3 H) 1,91 - 2,05 (m, 2 H) 2,55 - 2,69 (m, 4 H) 3,06 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,16 (s, 3 H) 7,13 - 7,22 (m, 3 H) 7,24 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,21-7,35 (m, 1 H) 7,55-7,61 (m, 1 H) 7,98 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,46 (s, 1 H)

40 MS calculado: 547,1452; MS encontrado: 547,1439

9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-N-[(1S)-2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (16)



5

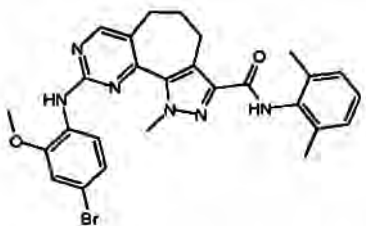
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,88 - 2,00 (m, 2 H) 2,36-2,45 (m, 1 H) 2,50-2,59 (m, 4 H) 2,87 (dd, J=12,45, 9,40 Hz, 1 H) 2,96 (t, J = 7,14 Hz, 2 H) 3,49 - 3,62 (m, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 4,13 (s, 3 H) 5,09-5,19 (m, 1 H) 7,16 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1H) 7,20 -7,27 (m, 2 H) 7,28 -7,36 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,99 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,36 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)

10

MS calculado: 632,1979; MS encontrado: 632,1982

9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (17)

15



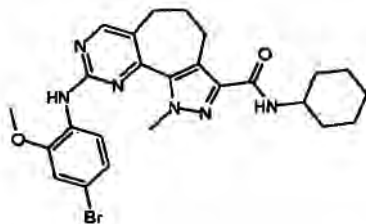
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,90 -2,03 (m, 2 H) 2,18 (s, 6 H) 2,55 - 2,64 (m, 2 H) 3,03 (t, J=7,08 Hz, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 7,07 - 7,14 (m, 3 H) 7,17 (dd, J=8,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 2,20 Hz, H) 8,00 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)

20

MS calculado: 547,1452; MS encontrado: 547,1447

9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-ciclohexil-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

25

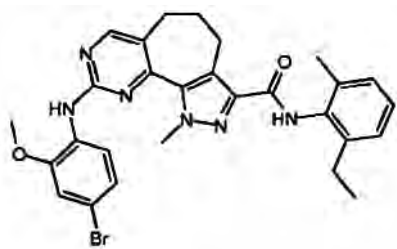


RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 - 1,20 (m, 1 H) 1,21 - 1,43 (m, 4 H) 1,54 -1,64 (m, 1 H) 1,66 -1,84 (m, 4 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,52 - 2,59 (m, 2 H) 3,00 (t, J=7,14 Hz, 2 H) 3,67 - 3,81 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 7,15 (dd, J=8,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H)

30

35 MS calculado: 525,1608; MS encontrado: 525,1599

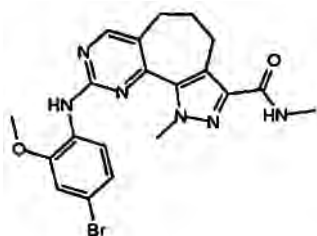
9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (19)



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 3 H) 1,91-2,03 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,56 (q, J = 7,57 Hz, 2 H) 2,57 - 2,63 (m, 2 H) 3,02 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,16 (s, 3 H) 7,08 - 7,19 (m, 3 H) 7,24 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H)

MS calculado: 561,1608; MS encontrado: 561,1600

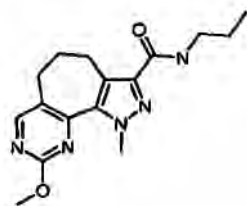
10 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (32)**



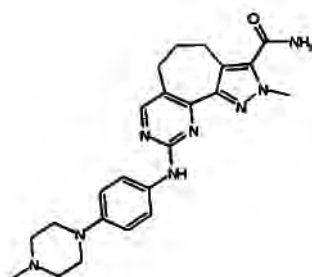
15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 - 2,03 (m, 2 H) 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 2,73 (d, J=4,64 Hz, 3 H) 3,01 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 7,15 (dd, J=8,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,04 (q, J = 4,64 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1H) 8,40 (s, 1 H)

MS calculado: 457,0982; MS encontrado: 457,0961

20 **9-metoxi-1-metil-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



25 **2-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (93)**

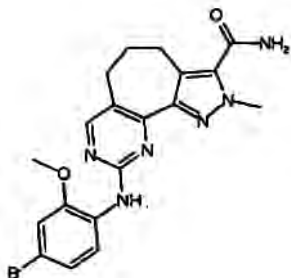


30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,86 - 2,01 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,40 - 2,48 (m, 4 H) 2,60 - 2,70 (m, 2 H) 2,90 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 2,97 - 3,13 (m, 4 H) 3,99 (s, 3 H) 6,82 - 6,90 (m, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,76 (s an., 1 H) 7,83 (s

an., 1 H) 8,24 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)

MS calculado: 433,2459; MS encontrado: 433,2471

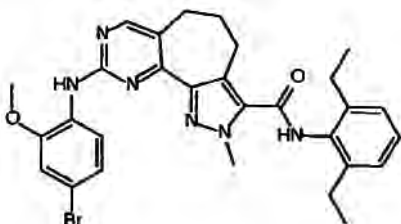
5 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (94)**



10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,88 - 2,00 (m, 2 H) 2,68 - 2,75 (m, 2 H) 2,92 (t, J=6,47 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 7,14 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,78 (s an., 1 H) 7,85 (s an., 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,33 (s, 1H) 8,52 (d, J=8,67 Hz, 1 H)

MS calculado: 443,0826; MS encontrado: 443,0838

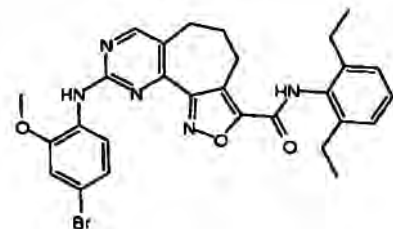
15 **9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (96)**



20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,97 - 2,05 (m, 2 H) 2,62 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,73-2,80 (m, 2 H) 3,08 (t, J=6,47 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 7,15 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 7,17 - 7,20 (m, 2 H) 7,21 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,53 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 9,85 (s, 1 H)

25 MS calculado: 575,1765; MS encontrado: 575,1746

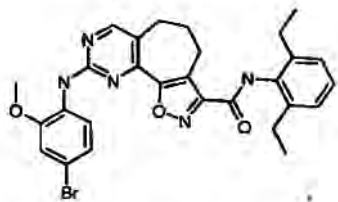
9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



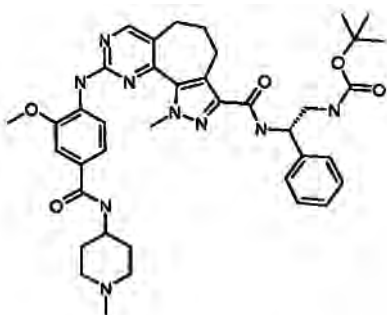
30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, J=7,53 Hz, 6 H) 1,92 - 2,02 (m, 2 H) 2,58 (q, J=7,53 Hz, 4 H) 2,82-2,88 (m, 2 H) 3,00 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 7,12 - 7,21 (m, 3 H) 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 8,31 (d, J=8,54 Hz, 1H) 8,50 (s, 1 H) 10,30 (s, 1H)

35 MS calculado: 562,1449; MS encontrado: 562,1456

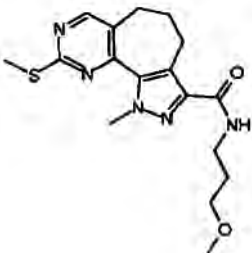
9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



- 5 **[(2S)-2-({[9-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-3-il]carbonil)amino)-2-feniletil]carbamato de terc-butilo**



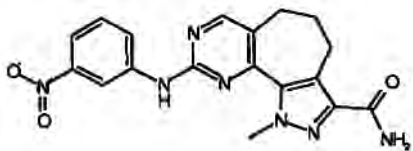
- 10 **N-(3-metoxipropil)-1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



- 15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,68 - 1,81 (m, 2H) 1,91 - 2,01 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,60 - 2,68 (m, 2 H) 3,05 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,17 - 3,32 (m, 7 H) 4,18 (s, 3 H) 7,20 (s an., 1 H) 8,12 (t, J=5,75 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H)

MS calculado: 362,1645; MS encontrado: 362,1651

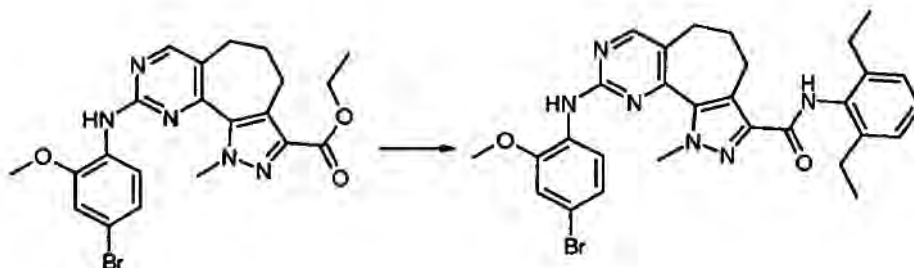
- 20 **1-metil-9-[(3-nitrofenil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



MS calculado: 380,1466; MS encontrado: 380,1462

- 25 **Ejemplo 8 (Conversión 6)**

9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (2)



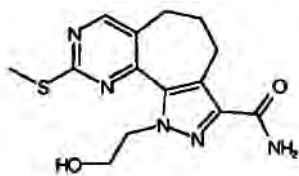
A una disolución de 2,6-dietilnilina (0,300 g, 2,01 mmol) en 10 ml de THF anhidro en atmósfera de argón, se añadieron gota a gota disolución de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ 1 M en THF (4,02 ml, 4,02 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, después se añadió gota a gota 9-[4-bromo-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,300 g, 0,67 mmol) en 10 ml de THF anhidro a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2x30ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: AcOEt/ciclohexano 1/1) para dar 0,350 g (95% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (t, $J=7,49$ Hz, 6 H) 1,91 - 2,02 (m, 2 H) 2,55 (q, $J=7,49$ Hz, 4 H) 2,57-2,73 (m, 2 H) 3,02 (t, $J=7,02$ Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,16 (s, 3 H) 7,09 - 7,14 (m, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 2 H) 7,24 (d, $J=2,20$ Hz, 1H) 8,00 (d, $J=8,67$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)

MS calculado: 575,1765; MS encontrado: 575,1761

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

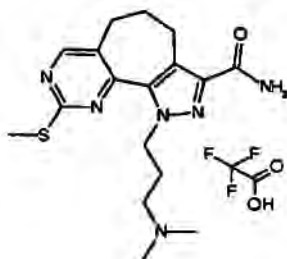
1-(2-hidroxiethyl)-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (84)



RMN ^1H (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,95 - 2,05 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,56 - 2,61 (m, 2 H) 2,97 (t, $J=7,20$ Hz, 2 H) 3,71 (q, $J=5,94$ Hz, 2 H) 4,67 (t, $J=5,94$ Hz, 2 H) 4,74 (t, $J=5,94$ Hz, 1 H) 7,22 (s an., 1 H) 7,48 (s an., 1 H) 8,58 (s, 1 H)

MS calculado: 320,1176; MS encontrado: 320,1174

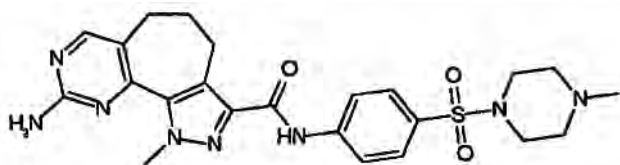
trifluoroacetato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (31)



RMN ^1H (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,00 (m, $J=5,86$ Hz, 2 H) 2,17 - 2,28 (m, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 2,60 - 2,65 (m, 2 H) 2,78 (d, $J=4,88$ Hz, 6 H) 3,02 (t, $J=7,14$ Hz, 2 H) 3,07 - 3,15 (m, 2 H) 4,61 (t, $J=6,65$ Hz, 2 H) 7,34 (s an., 1 H) 7,45 (s an., 1 H) 8,61 (s, 1 H) 9,30 (s an., 1 H)

MS calculado: 361,1805; MS encontrado: 361,1809

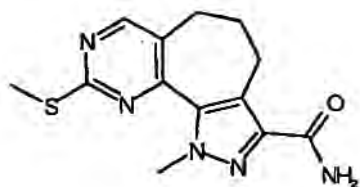
5 **9-amino-1-metil-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 - 1,67 (m, 3 H) 1,94 - 2,04 (m, 2 H) 2,10 - 2,20 (m, 2 H) 2,32 - 2,45 (m, 4 H) 2,78 - 2,95 (m, 4 H) 3,03 (t, J = 7,02 Hz, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 7,94 - 8,05 (m, 2 H) 8,51 (s, 1 H) 10,12 (s, 1 H)

MS calculado: 497,2078; MS encontrado: 497,2060

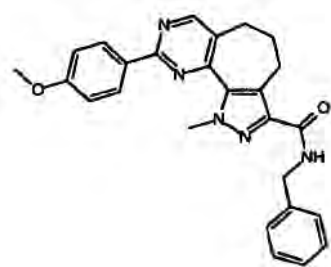
15 **1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (47)**



20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89 - 2,01 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,60 - 2,67 (m, 2 H) 3,05 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 7,20 (s an., 1 H) 7,46 (s an., 1 H) 8,55 (s, 1 H)

MS calculado: 290,1070; MS encontrado: 290,1071

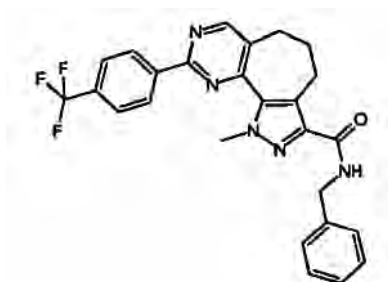
25 **N-bencil-9-(4-metoxifenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,68 - 2,79 (m, 2 H) 3,11 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,33 (s, 3 H) 4,43 (d, J=6,35 Hz, 2 H) 7,07 - 7,12 (m, 2 H) 7,19 - 7,28 (m, 1 H) 7,30 - 7,35 (m, 4 H) 8,36 - 8,39 (m, 2 H) 8,70 (t, J=6,35 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

MS calculado: 440,2081; MS encontrado: 440,2066

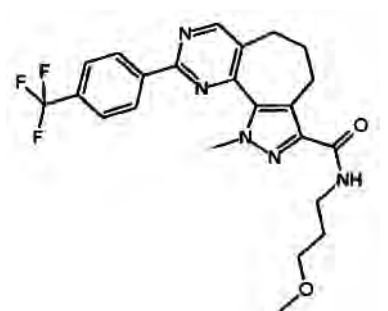
35 **N-bencil-1-metil-9-[4-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,75 - 2,85 (m, 2 H) 3,13 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,44 (d, J=6,35 Hz, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 4 H) 7,88 - 7,96 (m, 2 H) 8,59 - 8,66 (m, 2 H) 8,72 (t, J=6,23 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H)

MS calculado: 478,1849; MS encontrado: 478,1838

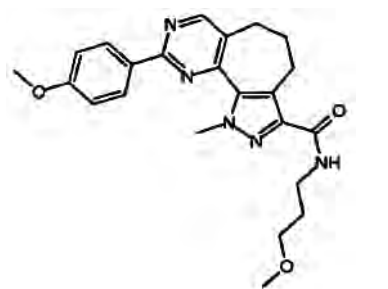
10 **N-(3-metoxipropil)-1-metil-9-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75 (m, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 2 H) 2,73 - 2,83 (m, 2 H) 3,12 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,28 - 3,32 (m, 2 H) 3,38 (t, J=6,29 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,88 - 7,95 (m, 2 H) 8,15 (t, J=5,86 Hz, 1 H) 8,59 - 8,66 (m, 2 H) 8,89 (s, 1H)

MS calculado: 460,1955; MS encontrado: 460,1943

20 **9-(4-metoxifenil)-N-(3-metoxipropil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



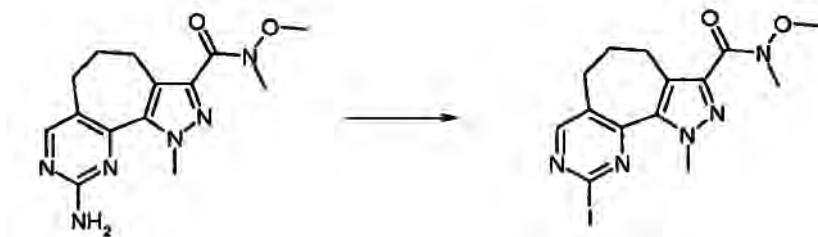
25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75 (m, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 2 H) 2,68 - 6,78 (m, 2 H) 3,09 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,27 - 3,34 (m, 2 H) 3,38 (t, J=3,23 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,32 (s, 3 H) 7,06 - 7,12 (m, 2 H) 8,14 (t, J=5,86 Hz, 1H) 8,34 - 8,40 (m, 2 H) 8,76 (s, 1 H)

MS calculado: 422,2187; MS encontrado: 422,2179

30

Ejemplo 9 (Conversión 8 etapa 1)

9-yodo-N-metoxi-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



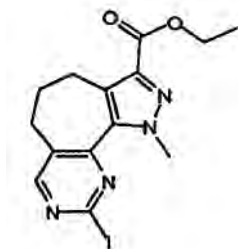
Una mezcla de *N*-metoxi-*N*,1-dimetil-8-oxo-1,4,5,6-tetrahydropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (100 mg; 0,33 mmol), yoduro de cesio (103 mg; 0,39 mmol), yodo (50 mg; 0,2 mmol), yoduro de cobre(I) (23 mg; 0,12 mmol), nitrito de isoamilo (75 μ l; 0,56 mmol) en DME (2 ml) se agitó a 70°C durante 24 h. Después se añadieron una disolución acuosa de Na₂S₂O₅ (5 ml) y DCM y se separaron las capas. Finalmente se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt: 4/6) para dar 24 mg (18% de rendimiento) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,91 - 2,00 (m, 2 H) 2,64 - 2,71 (m, 2 H) 2,84 (t, J=6,90 Hz, 2 H) 3,27 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H) 4,13 (s, 3 H) 8,47 (s, 1 H)

MS calculado: 414,0422; MS encontrado: 414,0419

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

9-yodo-1-metil-1,4,5,6-tetrahydropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

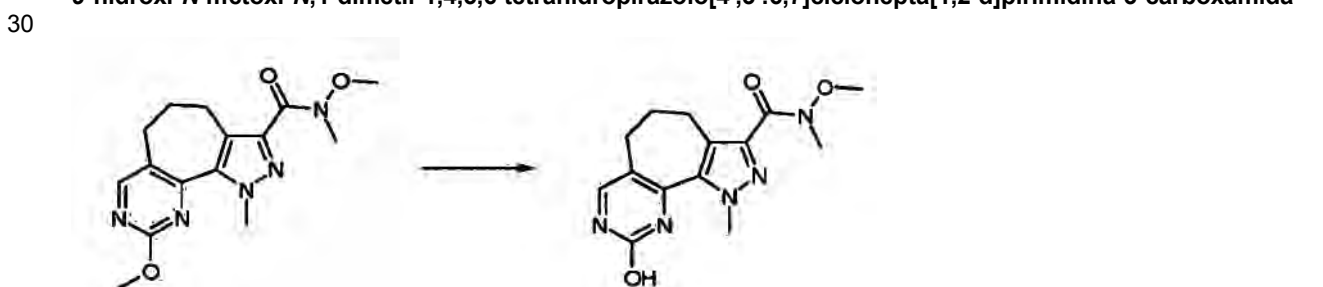


20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 3,04 (t, J=6,90 Hz, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H)

25 MS calculado: 399,0313; MS encontrado: 399,0323

Ejemplo 10 (Conversión 12 etapa 1)

9-hidroxi-*N*-metoxi-*N*,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahydropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



A una disolución de *N*,9-dimetoxi-*N*,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahydropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (583 mg, 1,8 mmol) en CH₃CN (35 ml), se añadieron secuencialmente yoduro sódico (550 mg, 3,67 mmol) y cloruro de trimetilsililo (0,525 ml, 4,14 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h en atmósfera de argón a temperatura ambiente y después se añadieron secuencialmente una segunda porción de yoduro sódico (275 mg, 1,8 mmol) y cloruro de trimetilsililo (0,276 ml, 2,1 mmol). Después de 24 h, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió con una mezcla de DCM/MeOH (4/1) y se lavó con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃. La capa

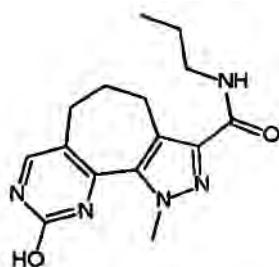
orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se cristalizó en MeOH para dar 452 mg (83% de rendimiento) de un sólido blanco.

5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85 - 2,01 (m, 2 H) 2,63 - 2,70 (m, 2 H) 2,82 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 4,22 (s, 3 H) 7,36 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H)

MS calculado: 318,1561; MS encontrado: 318,1553

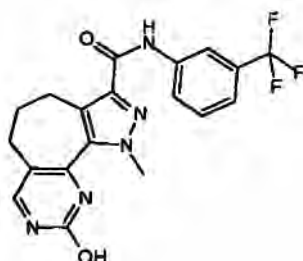
10 De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

9-hidroxi-1-metil-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (t, J = 7,45 Hz, 3 H) 1,43 - 1,56 (m, 2 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 2,38 - 2,46 (m, 2 H) 3,00 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,12 - 3,21 (m, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 7,90 (s an., 1 H) 8,08 (s an., 1 H) 11,81 (s, 1 H)
MS calculado: 302,1612; MS encontrado: 302,1611

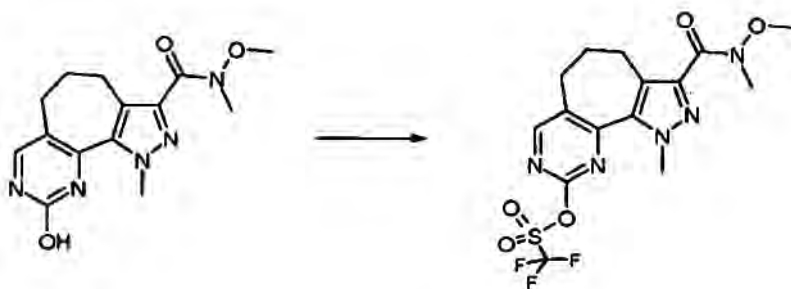
20 **9-hidroxi-1-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89 - 2,04 (m, 2 H) 2,54 - 2,62 (m, 2 H) 2,99 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,54 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=8,06 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,49 (s, 1H) 9,92 (s, 1 H)
MS calculado: 404,1329; MS encontrado: 404,1313

Ejemplo 11 (Conversión 12 etapa 2)

30 **trifluorometanosulfonato de [4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-ilo** **3-[metoxi(metil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo**



35 Una disolución de 9-hidroxi-N-metoxi-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-

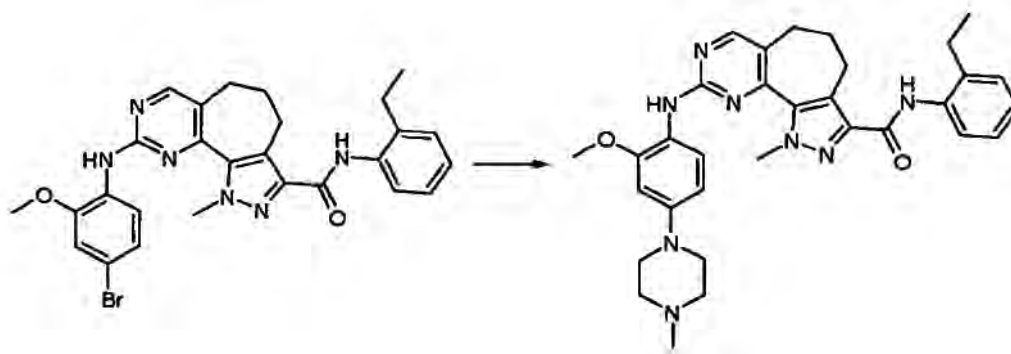
carboxamida (452 mg, 1,49 mmol) y TEA (0,415 ml, 2,98 mmol) en DCM seco (36 ml) se agitó a -78°C durante 5 h. Después se añadió anhídrido de trifluorometanosulfónico (0,190 ml, 1,78 mmol). La reacción se agitó durante la noche y se dejó que la temperatura subiera a temperatura ambiente; después se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto bruto se trituró con Et₂O y se recogió por filtración para dar 440 mg de un sólido blanco (68% de rendimiento).

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,94 - 2,04 (m, 2 H) 2,79 - 2,86 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,90 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,16 (s, 3 H) 8,87 (s, 1 H)

10 MS calculado: 436,0897; MS encontrado: 436,0894

Ejemplo 12 (Conversión 14)

15 **N-(2-etilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (15)**



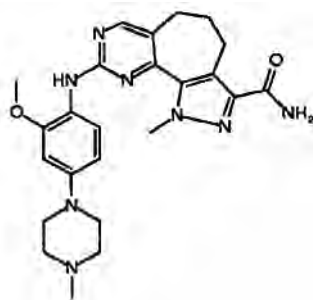
20 Se cargaron Pd₂(dba)₃ (0,002 g, 0,002 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (0,002 g, 0,005 mmol), 9-[[4-bromo-2-metoxifenil]amino]-N-(2-etilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (0,040 g, 0,07 mmol) en THF (1 ml) en un matraz de fondo redondo lavado por barrido con argón. El matraz se vació y se volvió a llenar con argón. Se añadieron disolución de LiN(TMS)₂ (1M en THF, 0,9 ml) y N-metilpiperazina (0,030 ml, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 0,5 h. Después la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5) para dar 0,040 g (95% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (t, J=7,51 Hz, 3 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 2,64 (q, J = 7,51 Hz, 2 H) 3,05 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,10 -3,19 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,10 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 (dd, J=7,38, 1,77 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=7,75, 1,40 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H)

MS calculado: 567,3191; MS encontrado: 567,3173

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

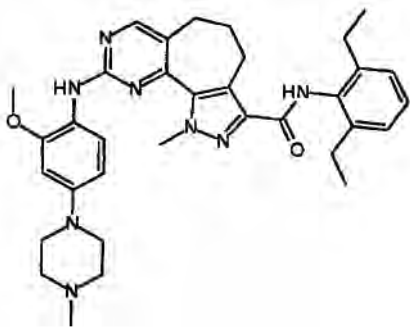
40 **9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (3)**



RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,86 -1,99 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,51 - 2,56 (m, 6 H) 3,00 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,09 - 3,17 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 6,49 (dd, J=8,79, 2,56 Hz, 1 H) 6,62 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,16 (s an., 1 H) 7,37 (s an., 1 H) 7,53 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1H) 8,28 (s, 1 H)

5 MS calculado: 463,2565; MS encontrado: 463,2553

***N*-(2,6-diethylfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (4)**



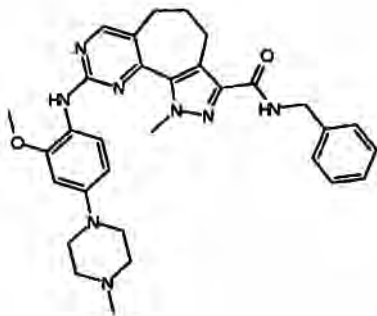
10

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,51 Hz, 6 H) 1,86 -1,99 (m, 2 H) 2,30 (s an., 3 H) 2,52 - 2,60 (m, 6 H) 3,00 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,10-3,21 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 6,52 (dd, J=8,67, 2,44 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,03 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,27 (m, 1H) 7,56 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1H) 8,30 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)

15

MS calculado: 595,3504; MS encontrado: 595,3499

20 ***N*-bencil-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (7)**



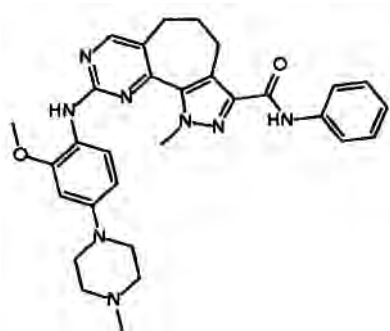
25

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85 -1,99 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,43-2,48 (m, 4 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 3,00 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,08-3,17 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,41 (d, J=6,23 Hz, 2 H) 6,49 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,62 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 4 H) 7,53 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,59 (t, J=6,23 Hz, 1 H)

30

MS calculado: 553,3034; MS encontrado 553,3019

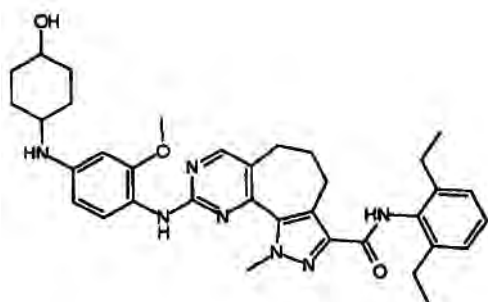
9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-*N*-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (8)



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,82 - 2,04 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,50-2,53 (m, 4 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 3,05 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,10-3,18 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 6,50 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 6,87 - 7,16 (m, 1 H) 7,23 - 7,38 (m, 2 H) 7,53 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 7,70 - 7,89 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,95 (s, 1 H)

MS calculado: 539,2878; MS encontrado 539,2855

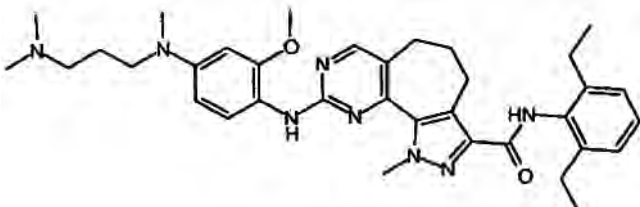
10 **N-(2,6-difluorfenil)-9-((4-[[4-hidroxiciclohexil]amino]-2-metoxifenil)amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4,3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (9)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,13 - 1,21 (m, 2 H) 1,22-1,35 (m, 2 H) 1,79 - 1,88 (m, 2 H) 1,88 - 2,01 (m, 4 H) 2,52 - 2,58 (m, 6 H) 3,00 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,09-3,21 (m, 1 H) 3,39-3,48 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,51 (d, J=4,39 Hz, 1 H) 5,22 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 6,14 (dd, J=8,61, 2,32 Hz, 1H) 6,29 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 9,43 (s, 1H)

20 MS calculado: 610,3500; MS encontrado 610,3483

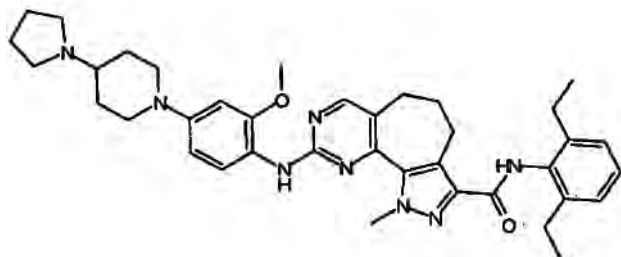
N-(2,6-diethylfenil)-9-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]-(metil)amino]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4,3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (10)



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,64 (quin, J=7,02 Hz, 2 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,13 (s, 6 H) 2,23 (t, J=6,90 Hz, 1 H) 2,51 - 2,60 (m, 6 H) 2,89 (s, 3 H) 3,00 (t, J=6,90 Hz, 2 H) 3,28-3,36 (m, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 4,04 (s, 3 H) 6,29 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,39 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,37 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1H) 8,26 (s, 1 H) 9,42 (s, 1H)

MS calculado: 611,3817; MS encontrado 611,3798

35 **N-(2,6-diethylfenil)-9-((2-metoxi-4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4,3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (11)**

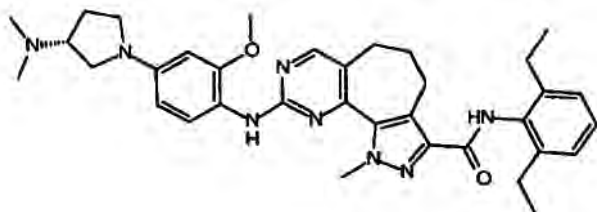


5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,42 -1,60 (m, 2 H) 1,64-1,75 (m, 4 H) 1,83 - 2,00 (m, 4 H) 2,05 - 2,19 (m, 1 H) 2,52 - 2,59 (m, 8 H) 267-2,77 (m, 2 H) 3,00 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,56 - 3,65 (m 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,56. Hz, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,53 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)

MS calculado: 649,3973; MS encontrado: 649,3962

10

N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil)amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (12)



15

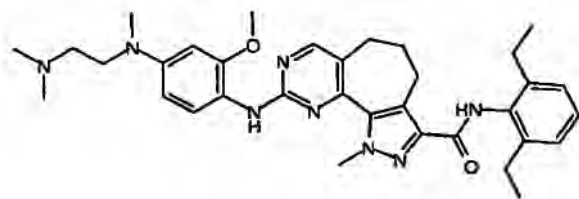
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,51 Hz, 6 H) 1,76 - 1,86 (m, 1 H) 2,10 - 2,18 (m, 1 H) 2,21 (s, 6 H) 2,52 - 2,60 (m, 6 H) 2,75-2,86 (m, 1H) 3,00 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,05 (t, J = 9,03 Hz, 1 H) 3,34 -3,41 (m, 2 H) 3,45 (dd, J=9,03, 7,20 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 6,12 (dd, J=8,54, 2,45 Hz, 1 H) 6,21 (d, J=2,45 Hz, 1 H) 7,09 - 7,14 (m, 2 H) 7,15 - 7,24 (m, 1 H) 7,37 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H)

20

MS calculado: 609,3660; MS encontrado: 609,3638

N-(2,6-dietilfenil)-9-([4-[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (13)

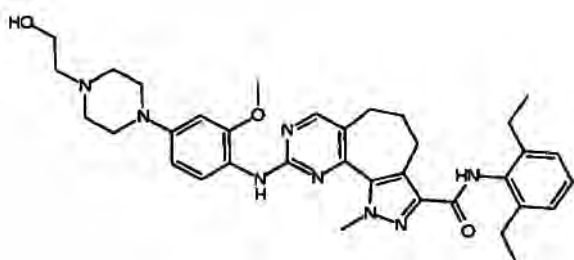
25



30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,84 -1,98 (m, 2 H) 2,19 (s, 6 H) 2,39 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 2,51 - 2,60 (m, 8 H) 2,92 (s, 3 H) 3,00 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 3,42 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,04 (s, 3 H) 6,28 (dd, J = 8,67, 2,44 Hz, 1 H) 6,36 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,08 - 7,14 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,37 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H)

MS calculado: 597,3660; MS encontrado: 597,3634

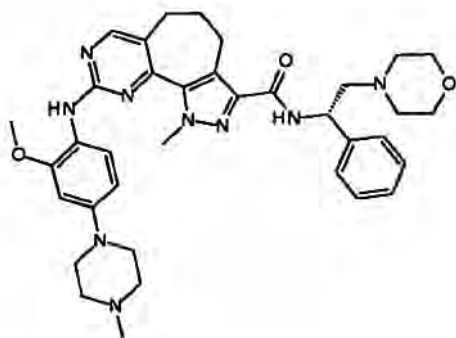
35 **N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil)amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (14)**



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,88 - 2,00 (m, 2 H) 2,44 (t, J=6,29 Hz, 2 H) 2,52 - 2,61 (m, 10 H) 3,00 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,09 - 3,16 (m, 4 H) 3,54 (q, J = 6,29 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,07 (s, 2 H) 4,41 (t, J=5,25 Hz, 1 H) 6,50 (dd, J=8,79, 2,50 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,54 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)

MS calculado: 625,3609; MS encontrado: 625,3602

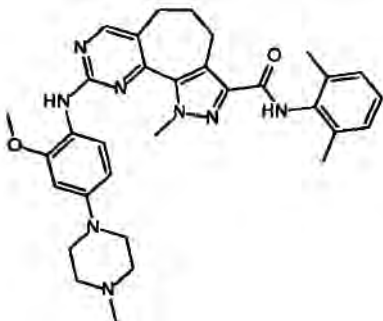
10 **9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-N-[(1S)-2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (18)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85-1,96 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,36-2,44 (m, 2 H) 2,49-2,56 (m, 8 H) 2,80-2,91 (m, 2 H) 2,95 (t, J=7,14 Hz, 2 H) 3,09 - 3,18 (m, 4 H) 3,47-3,66 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 5,08-5,18 (m, 1 H) 6,50 (dd, J=8,79, 2,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J = 2,56 Hz, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,31 (d, J=7,81 Hz, 1 H)

20 MS calculado: 652,3718; MS encontrado: 652,3702

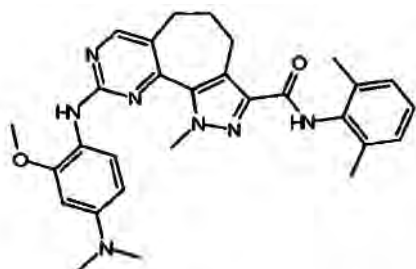
N-(2,6-dimetilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (20)



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89 - 1,97 (m, 2 H) 2,18 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,02 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,09 - 3,16 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,54, 2,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,07 - 7,10 (m, 3 H) 7,55 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,46 (s, 1 H)

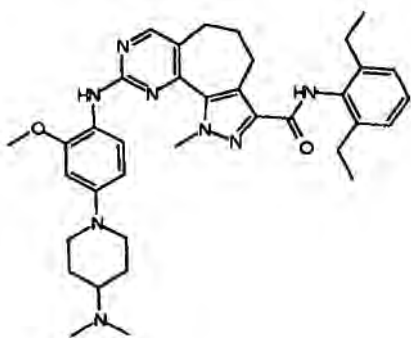
30 MS calculado: 567,3191; MS encontrado: 567,3163

9-[[4-(dimetilamino)-2-metoxifenil]amino}-N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (21)



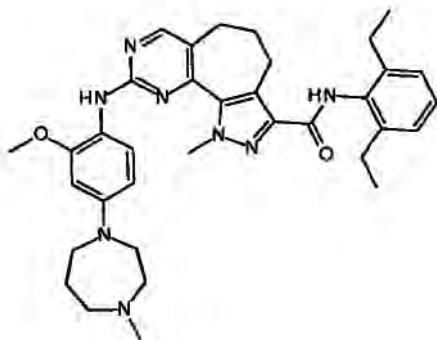
- 5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 2,17 (s, 6 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,90 (s, 6 H) 3,02 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 6,32 (dd, J=8,54, 2,56 Hz, 1 H) 6,41 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,07 - 7,11 (m, 3 H) 7,43 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1H) 8,27 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H)
- 10 MS calculado: 512,2769; MS encontrado: 512,2755

N-(2,6-diethylfenil)-9-[[4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (22)



- 15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,50 (qd, J=11,84, 3,78 Hz, 2 H) 1,79 - 1,88 (m, 2 H) 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 2,12 - 2,26 (m, 7 H) 2,51 - 2,59 (m, 6 H) 2,61 - 2,71 (m, 2 H) 3,01 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,64 - 3,73 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,44 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,53 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)
- 20 MS calculado: 623,3817; MS encontrado: 623,3820

N-(2,6-diethylfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (23)

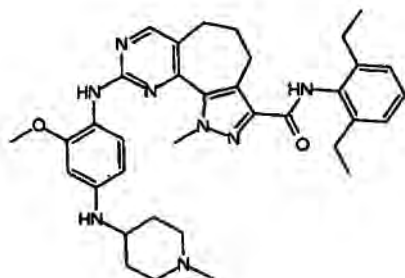


- 30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,84 - 1,97 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 2 H) 2,51 - 2,60 (m, 6 H) 2,61 - 2,66 (m, 2 H) 3,01 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 3,46 (t, J=6,23 Hz, 2 H) 3,50 - 3,55 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,04 (s, 3 H) 6,27 (dd, J=8,67, 2,569 Hz, 1 H) 6,33 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,09 - 7,13 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H)

7,33 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H)

MS calculado: 609,3660; MS encontrado: 609,3633

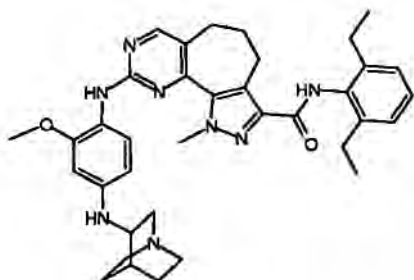
- 5 ***N*-(2,6-dietilfenil)-9-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (25)**



- 10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,33 - 1,48 (m, 2 H) 1,86-1,98 (m, 4 H) 2,00-2,14 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,51 - 2,59 (m, 6 H) 2,86 - 2,93 (m, 2H) 3,00 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 3,13-3,25 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 5,32 (d, J = 8,18 Hz, 1H) 6,16 (dd, J=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,31 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 7,16 - 7,28 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,24 (s, 1H) 9,43 (s, 1 H)

- 15 MS calculado: 609,3660; MS encontrado: 609,3636

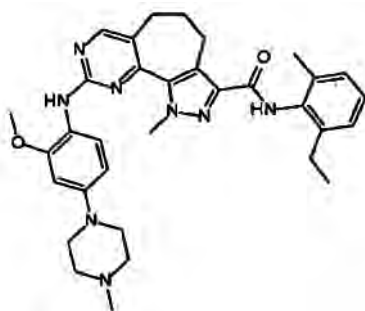
- 9-[[4-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino)-2-metoxifenil]amino]-*N*-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (26)



- 20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J = 7,51 Hz, 6 H) 1,22 - 1,38 (m, 1 H) 1,53 - 1,69 (m, 2 H) 1,75 - 1,87 (m, 1H) 1,88 - 1,98 (m, 3 H) 2,48 - 2,52 (m, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 6 H) 2,63 - 2,67 (m, 3 H) 2,77 - 2,88 (m, 1 H) 3,00 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 3,37 - 3,48 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 5,62 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 6,14 (dd, J=8,54, 2,20, 2 Hz, 1 H) 6,32 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,08 - 7,14 (m, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,24 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H)

MS calculado: 621,3660; MS encontrado: 621,3649

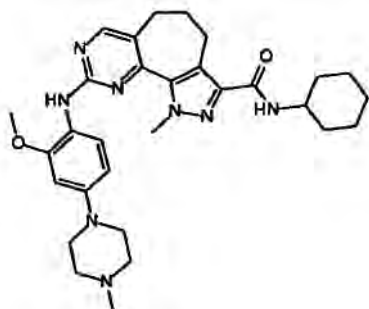
- 30 ***N*-(2-etil-6-metilfenil)-9-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (27)**



RMN ^1H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 (t, J=7,51 Hz, 3 H) 1,90 - 1,99 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,25 (s, 2 H) 2,52-2,60 (m, 4 H) 3,01 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 3 H) 7,55 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,30 (s, 1H) 9,45 (s, 1 H)

5 MS calculado: 581,3347; MS encontrado: 581,3325

N-ciclohexil-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (28)



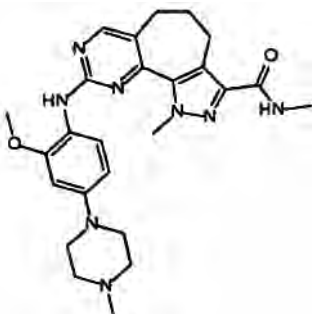
10

RMN ^1H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,03 - 1,20 (m, 1 H) 1,21 - 1,41 (m, 4 H) 1,53 (m, 1 H) 1,65 - 1,82 (m, 4 H) 1,87 - 1,98 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,46 - 2,54 (m, 6 H) 2,99 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,09 - 3,17 (m, 4 H) 3,70 (s, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 4,9 (dd, J=8,67, 2,44 Hz, 1H) 6,62 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,42 Hz, 1H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s, 1H)

15

MS calculado: 545,3347; MS encontrado: 545,3325

20 **9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (39)**

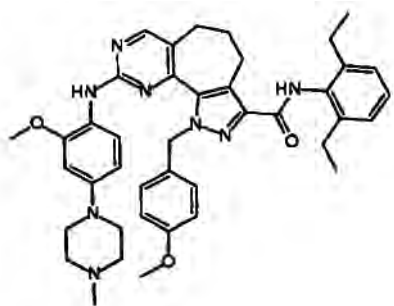


25

RMN ^1H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,87 - 1,99 (m, 2 H) 2,29 (s an., 3 H) 2,73 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,99 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,10 - 3,19 (m., 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 6,50 (dd, J=8,54, 2,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,99 (q, J=4,76 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H)

MS calculado: 477,2721; MS encontrado: 477,2714

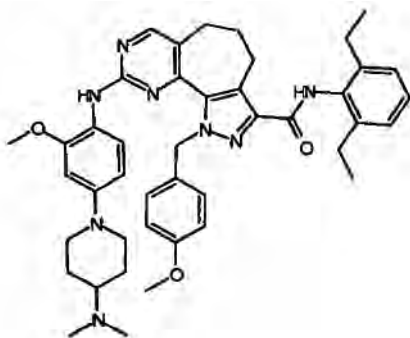
30 **N-(2,6-dietilfenil)-1-(4-metoxibencil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (48)**



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,88-2,00 (m, 2 H) 2,24 (s, 2 H) 2,41-2,52 (m, 6 H) 2,56 (q, J = 7,57 Hz, 4H) 2,99 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,07-3,18 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 5,81 (s, 2 H) 6,44 (dd, J=8,79, 2,32 Hz, 1 H) 6,62 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 6,75-6,82 (m, 2 H) 6,92-6,99 (m, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,16 - 7,26 (m, 1H) 7,53 (d, J=8,79 Hz, 1H) 8,09 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H)

MS calculado: 701,3922; MS encontrado: 701,3929

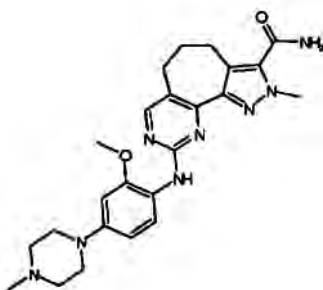
10 **N-(2,6-diethylfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (61)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,58 - 1,74 (m, 2 H) 1,88 - 2,04 (m, 4 H) 2,43 - 2,48 (m, 2 H) 2,56 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,60 - 2,72 (m, 6 H) 3,00 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,73 - 3,78 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 5,82 (s, 2 H) 6,48 (dd, J=8,73, 2,38 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 6,75 - 6,85 (m, 2 H) 6,92 - 6,99 (m, 2 H) 7,05 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,29 (m, 1 H) 7,55 (d, J=8,73 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1H) 8,27 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H)

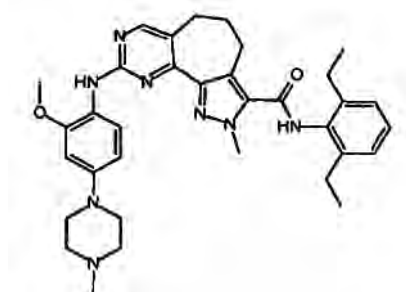
20 MS calculado: 729,4235; MS encontrado: 729,4211

9-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (95)



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,87 -2,02 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,62 - 2,69 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 3,06 - 3,17 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 6,49 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 2,56 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,77 (s an., 1 H) 7,83 (s an., 1 H) 8,10 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

30 MS calculado: 463,2565; MS encontrado: 463,2565

N-(2,6-dietilfenil)-9-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (97)

5

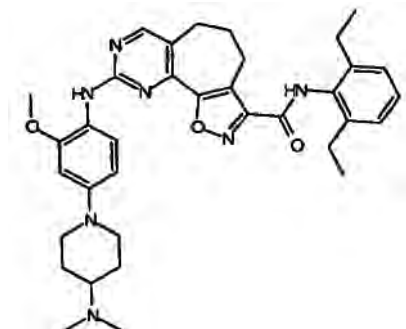
RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,95 - 2,06 (m, 2 H) 2,33 (s an., 3 H) 2,54 - 2,66 (m, 8 H) 2,69 - 2,75 (m, 2 H) 3,06 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 3,10 - 3,20 (m, 4 H) 3,86 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,79, 2,56 Hz, 1H) 6,66 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,11 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 9,84 (s, 1 H)

10

MS calculado: 595,3504; MS encontrado: 595,3499

N-(2,6-dietilfenil)-9-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (98)

15

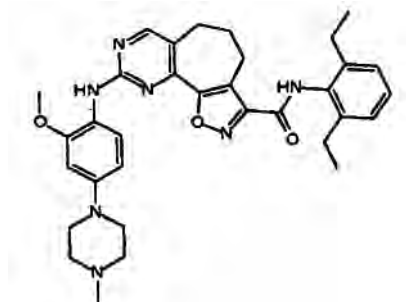


RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,49 - 1,73 (m, 2 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 2,52 - 2,62 (m, 5 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 2,76 - 2,86 (m, 2 H) 2,99 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 3,72 - 3,82 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 6,55 (dd, J = 8,42 y 2,44 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,07 - 7,20 (m, 2 H) 7,20 - 7,34 (m, 1 H) 7,93 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 10,25 (s, 1 H)

20

MS calculado: 610,3500; MS encontrado: 610,3498

25

N-(2,6-dietilfenil)-9-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (99)

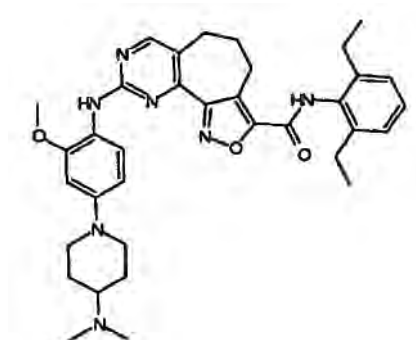
30

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,39 (s an., 3 H) 2,58 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,63 - 2,75 (m, 2 H) 2,78 - 2,84 (m, 2 H) 2,99 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 3,13 - 3,26 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 6,54 (dd, J=8,67, 2,50 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=2,50 Hz, 1H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 1 H) 7,94 (d, J=8,67 Hz, 1H) 8,08

(s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H)

MS calculado: 582,3187; MS encontrado: 582,3163

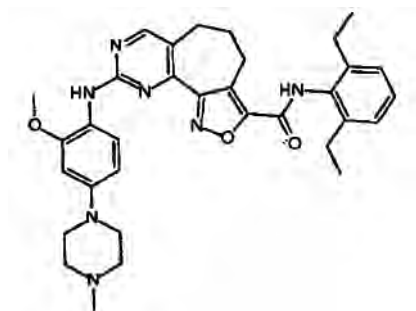
5 ***N*-(2,6-dietilfenil)-9-({4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil}amino)-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (100)**



10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,60 - 1,80 (m, 2 H) 1,90 - 2,03 (m, 2 H) 2,03 - 2,13 (m, 2 H) 2,58 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,65 - 2,76 (m, 2 H) 2,79 (s, 6 H) 3,06 (t, J=6,71 Hz, 2 H) 3,76 - 3,92 (m, 7 H) 6,48 - 6,61 (m, 1 H) 6,66 - 6,72 (m, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,94 - 7,02 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,43 (s, 1H)10,31(s,1H)

15 MS calculado: 610,3500; MS encontrado: 610,3472

***N*-(2,6-dietilfenil)-9-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (101)**

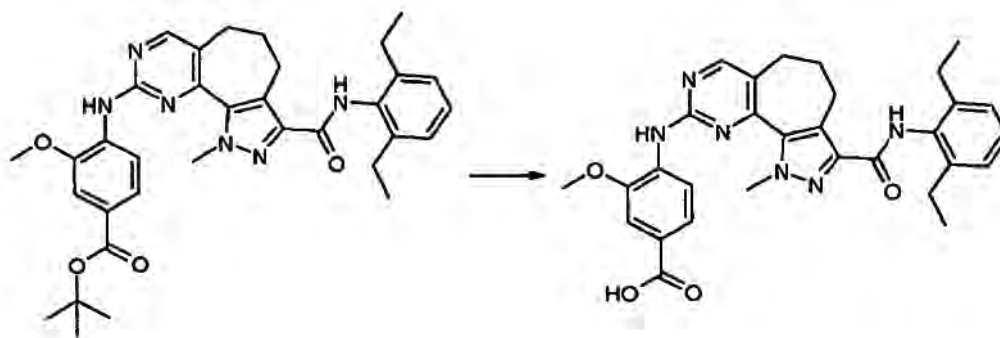


20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,93 - 2,04 (m, 2 H) 2,50 - 2,54 (m, 5 H) 2,56 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,60 - 2,71 (m, 4 H) 2,71 - 2,80 (m, 2 H) 3,06 (t, J=6,65 Hz, 3 H) 3,19 - 3,24 (m, 2H) 3,85 (s, 3 H) 6,55 (dd, J=8,54, 2,32 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 2 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 8,03 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H)

25 MS calculado: 582,3187; MS encontrado: 582,3163

Ejemplo 13 (Conversión 15)

30 **trifluoroacetato del ácido 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il}amino)-3-metoxibenzoico (33)**



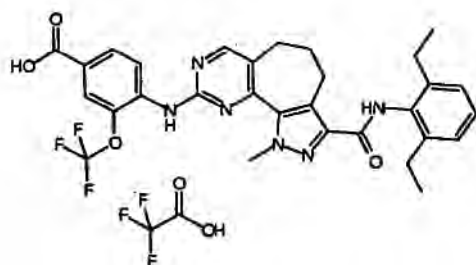
5 A una disolución de 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il}amino)-3-metoxibenzoato de terc-butilo (0,450 g, 0,75 mmol) en DCM (6 ml), se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,94 - 2,06 (m, 2 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,60-2,67 (m, 2 H) 3,03 (t, J=7,14 Hz, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,23 (s, 3 H) 7,03 - 7,17 (m, 2 H) 7,17 - 7,28 (m, 1 H) 7,54 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=8,42, 1,83 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,38 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 12,54 (s, 1 H)

MS calculado: 541,2558; MS encontrado: 541,2545

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

20 **trifluoroacetato del ácido 4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il}amino)-3-(trifluorometoxi)benzoico (34)**

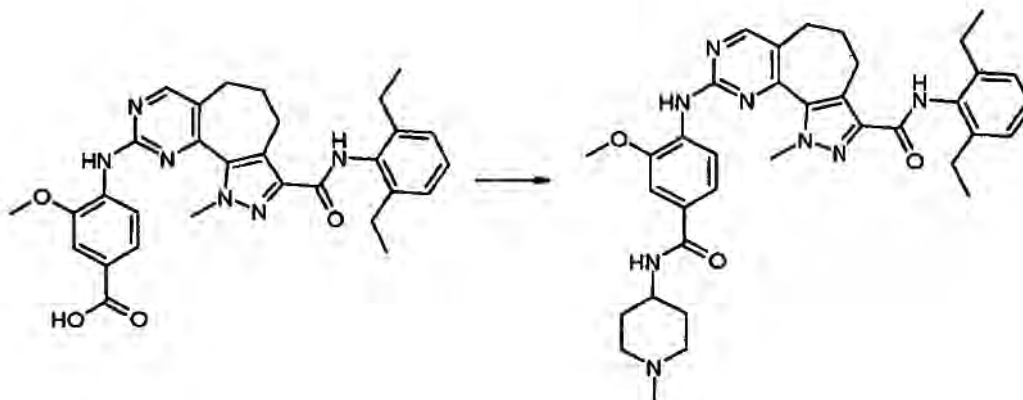


25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,93 - 2,03 (m, 2 H) 2,55 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,62-2,68 (m, 2 H) 3,04 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 7,08 - 7,16 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,85 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,54, 1,89 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)

MS calculado: 595,2275; MS encontrado: 595,2263

30 Ejemplo 14 (Conversión 16)

N-(2,6-dietilfenil)-9-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (35)



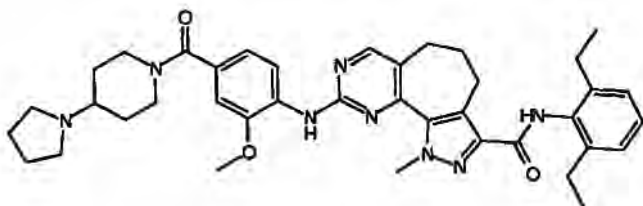
Una disolución de ácido 4-((3-((2,6-diethylfenil)carbamoil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il)amino)-3-metoxibenzoico (50 mg, 0,092 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml) se trató con DIPEA (0,150 ml) y TBTU (50 mg, 0,150 mmol). Después la mezcla se trató con 1-metilpiperidin-4-amina (18 mg, 1,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH) para dar 43 mg (72% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J = 7,57, 6 H) 1,62 - 1,81 (m, 2 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 1,93 - 2,04 (m, 2 H) 2,43 (s an., 3 H) 2,45 - 2,50 (m, 4 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,60 - 2,65 (m, 2 H) 3,03 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,22 (s, 3 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 8,22 (s an., 1 H) 8,24 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 9,51 (s, 1H)

MS calculado: 637,3609; MS encontrado: 637,3586

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

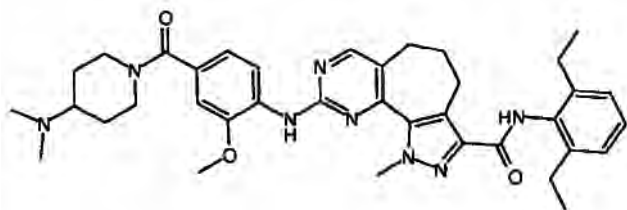
N-(2,6-diethylfenil)-9-[(2-metoxi-4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (36)



RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,47 - 1,66 (m, 2 H) 1,77 - 1,92 (m, 2 H) 1,93 - 2,06 (m, 4 H) 2,06 - 2,14 (m, 2 H) 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,59 - 2,66 (m, 2 H) 3,03 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,06 - 3,17 (m, 2 H) 3,26 - 3,31 (m, 4 H) 3,38 - 3,47 (m, 1H) 3,48 - 3,57 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,21 (s, 3 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 1H) 8,22 (d, J=8,06 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 9,65 (s an., 1 H)

MS calculado: 677,3922; MS encontrado: 677,3918

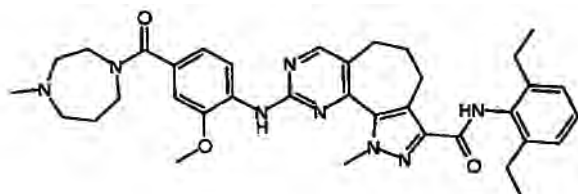
N-(2,6-diethylfenil)-9-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (37)



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,29 -1,42 (m, 2 H) 1,71 - 1,85 (m, 2 H) 1,92 - 2,02 (m, 2 H) 2,19 (s, 6 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 2,55 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,59 - 2,65 (m, 2 H) 2,94 - 2,96 (m, 2 H) 3,02 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,14 - 3,19 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,19 (s, 3 H) 7,03 (dd, J=8,18, 1,71 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 8,15 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)

MS calculado: 651,3766; MS encontrado: 651,3734

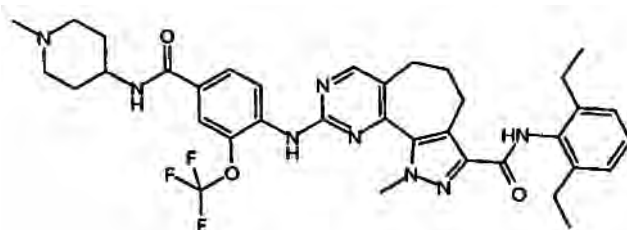
10 **N-(2,6-diethylfenil)-9-({2-metoxi-4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (38)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,71 - 1,90 (m, 2 H) 1,92 - 2,03 (m, 2 H) 2,21 - 2,34 (m, 2 H) 2,49 - 2,54 (m, 5 H) 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,59 - 2,66 (m, 2 H) 3,02 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,40 - 3,54 (m, 2 H) 3,56 - 3,68 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,18 (s, 3 H) 7,02 (dd, J=8,18, 1,53 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 8,14 (d, J=8,18 Hz, 1H) 8,29 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,52 (s, 1H)

20 MS calculado: 637,3609; MS encontrado: 637,3597

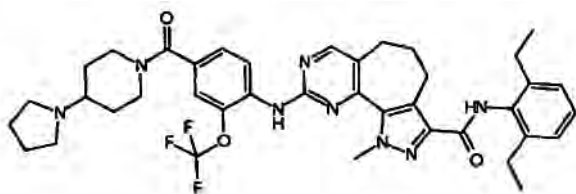
N-(2,6-diethylfenil)-1-metil-9-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (40)



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,55 - 1,71 (m, 2 H) 1,76 -1,88 (m, 2 H) 1,92 - 2,02 (m, 2 H) 2,05 - 2,20 (m, 2 H) 2,28 (s an., 3 H) 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,61 - 2,66 (m, 2 H) 2,83 - 2,97 (m, 2 H) 3,04 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,73 - 3,84 (m, 1 H) 4,13 (s, 3 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 7,87 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8,54, 1,95 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 9,49 (s, 1H)

30 MS calculado: 691,3327; MS encontrado: 691,3333

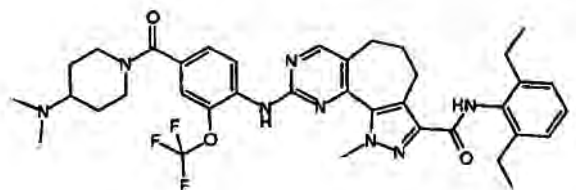
35 **N-(2,6-diethylfenil)-1-metil-9-({4-[(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (41)**



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,35 - 1,50 (m, 4 H) 1,62 - 1,78 (m, 4 H) 1,82 - 1,92 (m, 1 H) 1,92 - 2,03 (m, 2 H) 2,41 - 2,48 (4 H) 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,59 - 2,66 (m, 2 H) 3,03 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 4,11 (s, 3 H) 7,06 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 2 H) 8,03 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H)

MS calculado: 731,3640; MS encontrado: 731,3639

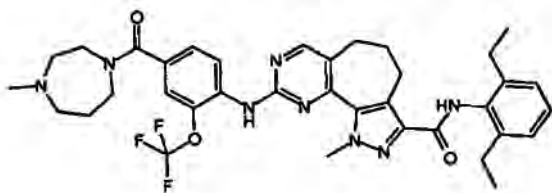
10 **N-(2,6-diethylfenil)-9-([4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (42)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,33 - 1,49 (m, 2 H) 1,71 - 1,90 (m, 2 H) 1,91 - 2,04 (m, 2 H) 2,25 (s an., 6 H) 2,54 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,59 - 2,67 (m, 2 H) 2,79 - 2,99 (m, 2 H) 3,03 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,55 - 3,87 (m, 2 H) 4,11 (s, 3H) 4,30 - 4,46 (m, 1H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,26 (m, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 8,03 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1H) 9,27 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H)

20 MS calculado: 705,3483; MS encontrado: 705,3480

N-(2,6-diethylfenil)-1-metil-9-([4-([4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (43)

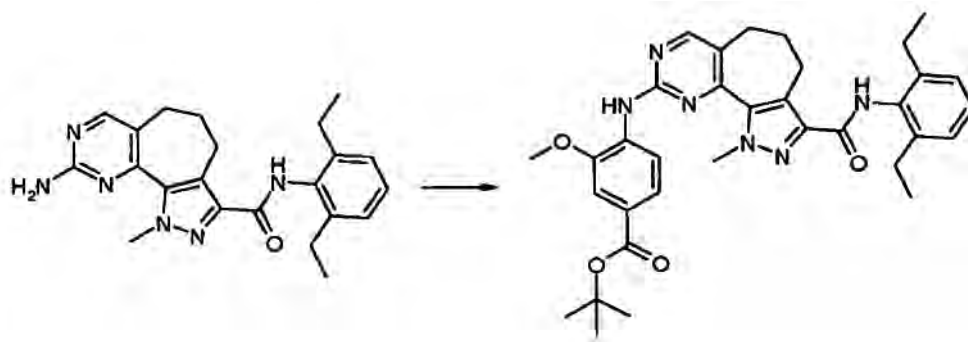


25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,72 - 1,92 (m, 2 H) 1,92 - 2,03 (m, 2 H) 2,23 - 2,39 (m, 4 H) 2,54 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,60 - 2,65 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 3,03 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,39 - 3,53 (m, 2 H) 3,55 - 3,50 (m, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 7,04 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H) 8,02 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,25 (s, 1H) 9,50 (s, 1H)

30 MS calculado: 691,3327; MS encontrado: 691,3337

Ejemplo 15 (Conversión 17)

35 **4-([3-([2,6-diethylfenil]carbamoil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il]amino)-3-metoxibenzoato de terc-butilo**



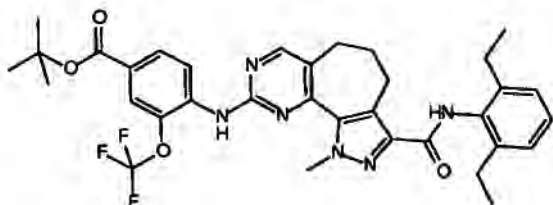
5 A una disolución de 9-amino-*N*-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (0,375 mg, 0,96 mmol) en dioxano (10 ml), se añadieron 4-yodo-3-metoxibenzoato de terc-butilo (0,320 mg, 0,96 mmol) y Cs₂CO₃ (0,470 g, 1,44 mmol) y el matraz se vació y se volvió a llenar con argón. Después se cargaron Pd₂(dba)₃ (0,088 g, 0,096 mmol) y Xantphos (0,110 g, 0,192 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua (50 ml) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se hizo anhidro sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, el sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 8/2) para dar 0,480 g (84% de rendimiento) del compuesto del título.

15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,56 (s, 9 H) 1,93-2,04 (m, 2 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,60 - 2,66 (m, 2 H) 3,03 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,23 (s, 3 H) 7,05 - 7,18 (m, 2 H) 7,17 - 7,29 (m, 1 H) 7,50 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,48, 1,77 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,38 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)

MS calculado: 597,3184; MS encontrado: 597,3180

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

4-({3-[(2,6-dietilfenil)carbamoi]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il)amino}-3-(trifluorometoxi)benzoato de terc-butilo

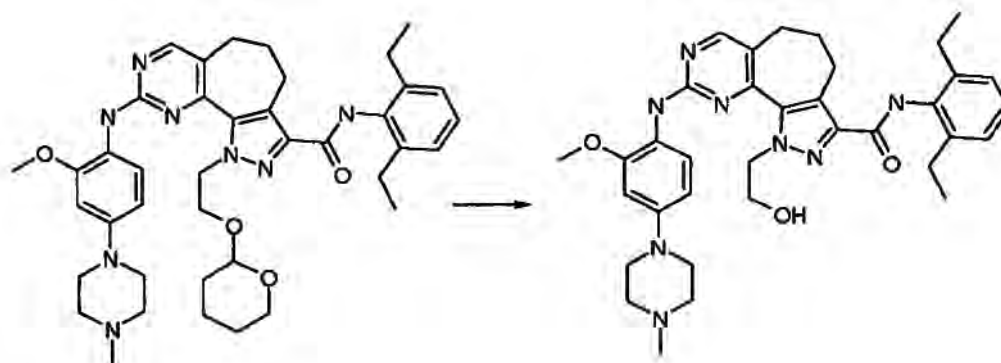


25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6 H) 1,55 (s, 9 H) 1,93 - 2,05 (m, 2 H) 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,61 - 2,68 (m, 3 H) 3,04 (t, J=7,00 Hz, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 7,10 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 - 7,29 (m, 1 H) 7,81 (d, J = 1,92 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,51, 1,92 Hz, 1H) 8,27 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1H) 9,48 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)

30 MS calculado: 651,2901; MS encontrado: 651,2905

Ejemplo 16

35 **Hidrocloreto de la *N*-(2,6-dietilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (60)**



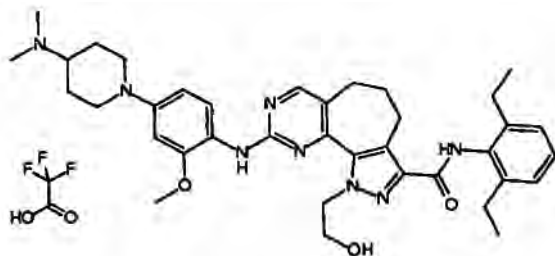
5 A una disolución de *N*-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (0,040 g, 0,056 mmol) en MeOH (0,6 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (0,010 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,98 (quin, J=7,08 Hz, 2 H) 2,51 - 2,61 (m, 6H) 2,84 (d, J=4,64 Hz, 3 H) 2,95 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,00 - 3,10 (m, 2 H) 3,10 - 3,23 (m, 1 H) 3,47 - 3,55 (m, 4H) 3,64 - 3,74 (m, 2 H) 3,77 - 3,89 (m, 4 H) 4,64 (t, J=5,55 Hz, 2 H) 6,59 (dd, J=8,67, 2,50 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 7,08 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 1H) 7,64 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,23 - 8,43 (m, 2 H) 9,48 (s, 1 H) 10,44 (s an., 1 H)

MS calculado: 625,3609; MS encontrado: 625,3621

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

20 **trifluoroacetato de la *N*-(2,6-dietilfenil)-9-([4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-1-(2-hidroxietil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (71)**

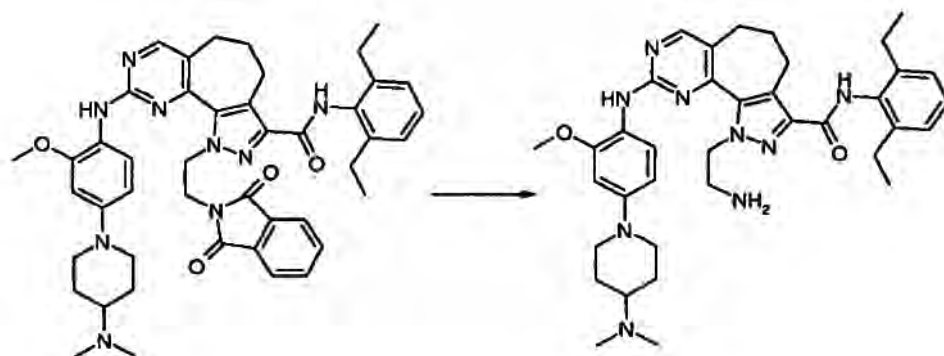


25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J = 7,57 Hz, 6H) 1,64 - 1,78 (m, 1H) 1,78 - 1,91 (m, 1 H) 1,90 - 2,03 (m, 2H) 2,03 - 2,11 (m, 1 H) 2,14 - 2,24 (m, 1 H) 2,50 - 2,54 (m, 2H) 2,56 (q, J = 7,57 Hz, 4 H) 2,66 - 2,77 (m, 2H) 2,80 (d, J=4,88 Hz, 6 H) 2,94 (t, J=7,14 Hz, 2 H) 3,66 - 3,71 (m, 2 H) 3,82 (d, J=1,59 Hz, 3 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 4,61 - 4,67 (m, 2 H) 6,57 (dd, J=8,79, 2,50 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 7,11 - 7,15 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,61 (d, J=8,79 Hz, 1H) 8,14 (s, 1 H) 8,33 (s, 1H) 9,41 - 9,58 (m, 2 H)

30 MS calculado: 653,3922; MS encontrado: 653,3915

Ejemplo 17

35 **bis(trifluoroacetato) de la 1-(2-aminoetil)-*N*-(2,6-dietilfenil)-9-([4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (70)**



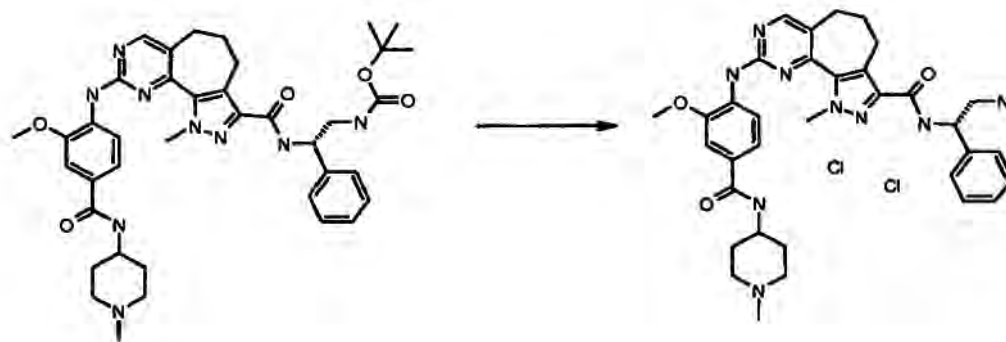
5 A una disolución de *N*-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (50 mg, 0,06 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,6 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el material bruto se purificó por prep-HPLC para obtener 52 mg del compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,61 - 1,76 (m, 2 H) 1,87 - 1,97 (m, 2 H) 2,00 - 2,11 (m, 2 H) 2,49 - 2,53 (m, 2H) 2,55 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 2,77 (d, J=4,88 Hz, 6 H) 3,00 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 3,22 - 3,31 (m, 2H) 3,78 (s, 3H) 3,79 - 3,84 (m, 2 H) 4,75 - 4,83 (m, 2 H) 6,53 (dd, J=8,54, 2,50 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,18 - 7,29 (m, 1 H) 7,50 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,82 - 7,93 (m, 3 H) 8,21 (s, 1 H) 8,29 (s, 1H) 9,54 (s, 1 H) 9,59 (s an., 1 H)

15 MS calculado: 652,4082; MS encontrado: 652,4075

Ejemplo 18

20 **Dihidrocloreto de la *N*-[(1*S*)-2-amino-1-feniletil]-9-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (5)**

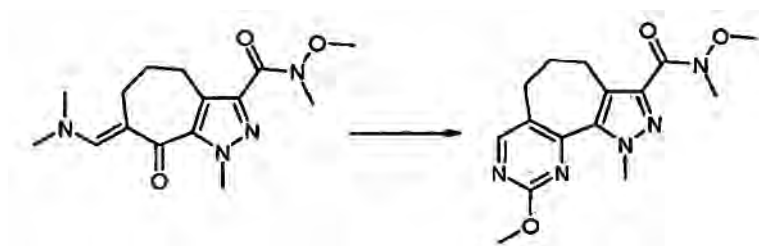


25 A una disolución de [(2*S*)-2-({9-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-3-il}carbonil)amino)-2-feniletil]carbamato de terc-butilo (0,010 g, 0,014 mmol) en MeOH (0,2 ml) y THF (0,5 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,80-2,05 (m, 6 H) 2,53-2,59 (m, 2H) 2,75 (s, 3H) 2,98-3,12 (m, 6H) 3,93 (s, 3 H) 3,98-4,06 (m, 1 H) 4,20 (s, 3 H) 5,30-5,38 (m, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 1H) 7,37 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,45 (m, 2 H) 7,58 - 7,55 (m, 2 H) 7,97 (s an., 4 H) 8,18 (s an., 1 H) 8,24 (d, J=9,06 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,40 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,84 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 9,71 (s an., 1 H)

35 **Ejemplo 19 (etapa 14)**

***N*,9-dimetoxi-*N*,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida**



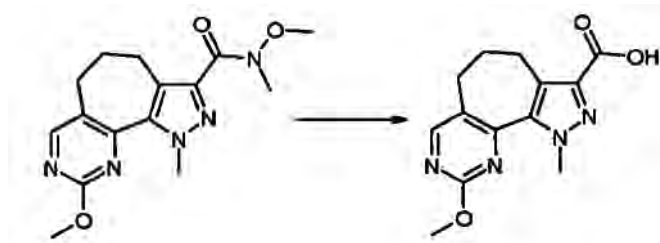
A una disolución de (7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-*N*-metoxi-*N*,1-dimetil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[*c*]pirazol-3-carboxamida (1,62 g, 5,3 mmol) en CH₃CN (130 ml), se añadieron sulfato de O-metilisourea (5,22 g, 21,2 mmol) y K₂CO₃ (3g, 22,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h, después se filtró para separar las sales y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DCM y se lavó con agua; la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt: 1/1) para dar 1 g (62% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85 - 2,01 (m, 2 H) 2,63 - 2,70 (m, 2 H) 2,82 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 4,22 (s, 3 H) 7,36 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H)

MS calculado: 318,1561; MS encontrado: 318,1553

Ejemplo 20 (Conversión 4)

ácido 9-metoxi-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo-[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico



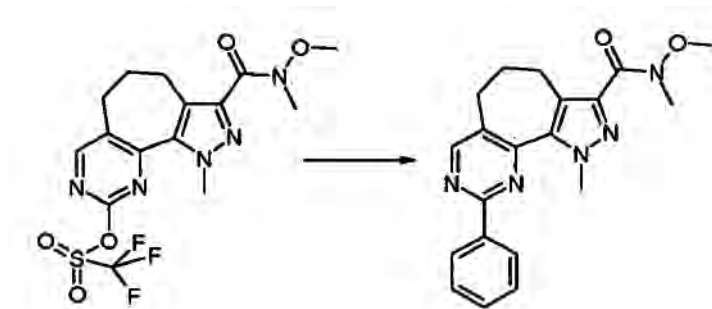
A una disolución de *N*,9-dimetoxi-*N*,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (50 mg, 0,16 mmol) en MeOH (4 ml), se añadió metóxido sódico (1 M en MeOH, 0,820 ml) y la solución se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl 1 N, y se extrajo con DCM y se secó sobre Na₂SO₄ para dar 43 mg del compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,90 - 2,00 (m, 2 H) 2,63 - 2,69 (m, 2 H) 3,03 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 4,24 (s, 3H) 8,52 (s, 1 H) 12,72 (s an., 1 H)

MS calculado: 275,1139; MS encontrado: 275,1136

Ejemplo 21 (Conversión 18)

N-metoxi-*N*,1-dimetil-9-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



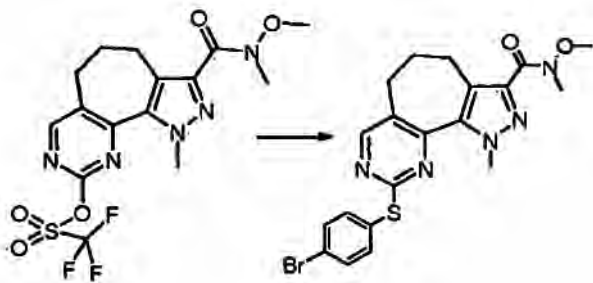
Una mezcla de PdCl₂(dppf), complejo con DCM (1:1) (24 mg, 0,002 mmol), Cs₂CO₃ (40 mg; 0,29 mmol), trifluorometanosulfonato de 3-[metoxi(metil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-ilo (94 mg, 0,21 mmol), ácido fenilborónico (34 mg; 0,28 mmol) en DME (7 ml) se cargó en un matraz de fondo redondo y se lavó por barrido con argón. El matraz se vació y se volvió a llenar con argón y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 h. El producto bruto se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt: 1/1) para dar 20 mg (31% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,99 - 2,08 (m, 2 H) 2,74 - 2,80 (m, 2 H) 2,87 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,73 (s, 3H) 4,30 - 4,34 (m, 3 H) 7,52 - 7,59 (m, 3 H) 8,41 - 8,47 (m, 2 H) 8,83 (s, 1H)

MS calculado: 364,1768; MS encontrado: 364,1757

Ejemplo 22 (Conversión 19)

9-[(4-bromofenil)sulfanil]-N-metoxi-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



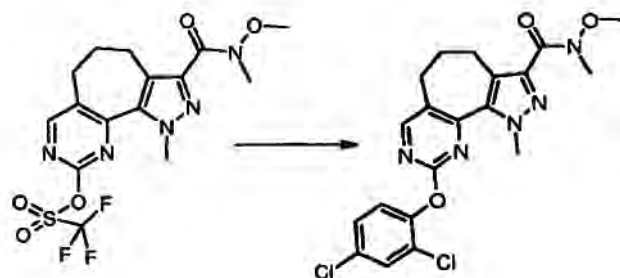
A una disolución de trifluorometanosulfonato de 3-[metoxi(metil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-ilo (70 mg, 0,16 mmol) en THF (3 ml), se añadió 4-bromotiofenol en un vial de microondas lavado por barrido con argón. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 48 h. El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 2 mg (2% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 2,61-2,68 (m, 2 H) 2,80 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,27 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,68 (s, 3 H) 7,58 - 7,64 (m, 2 H) 7,69 - 7,73 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H)

MS calculado: 474,0594; MS encontrado: 474,0590

Ejemplo 23 (Conversión 12 etapa 3)

9-(2,4-diclorofenoxi)-N,1-metoxi-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



A una disolución de trifluorometanosulfonato de 3-[metoxi(metil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-ilo (73 mg, 0,17 mmol) en THF (3 ml), se añadió 2,4-diclorofenol en un vial de microondas lavado por barrido con argón. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 48 h. El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 2 mg (2% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,87 - 1,99 (m, 2 H) 2,70 - 2,75 (m, 2 H) 2,84 (t, $J=6,84$ Hz, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 7,50 - 7,53 (m, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 1 H) 7,82 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H)

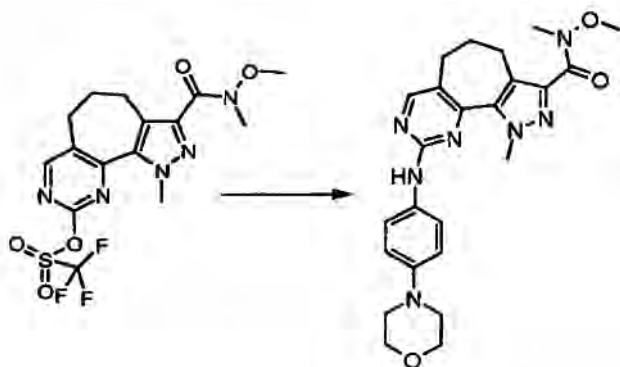
MS calculado: 448,0938; MS encontrado: 448,0917

5

Ejemplo 24 (Conversión 13 etapa 3)

N-metoxi-N,1-dimetil-9-[[4-(morfolin-4-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

10



Una mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0,009 mmol), Xantphos (11 mg, 0,019 mmol), trifluorometanosulfonato de 3-[metoxi(metil)carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-ilo (40 mg, 0,09 mmol), K_2CO_3 (248 mg, 1,8 mmol), 4-morfolin-4-il-fenilamina (21 mg, 0,12 mmol) en dioxano (3 ml) se cargó en un matraz de fondo redondo lavado por barrido con argón. El matraz se vació y se volvió a llenar con argón y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 48 h. Después la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El sólido bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida RP para dar 13 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título.

15

RMN ^1H (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 2,52 - 2,59 (m, 2 H) 2,75 (t, $J = 7,08$ Hz, 2 H) 3,04 - 3,14 (m, 4 H) 3,30 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,73 - 3,80 (m, 4 H) 4,14 (s, 3 H) 6,93 - 7,03 (m, 2 H) 7,53 - 7,52 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)

20

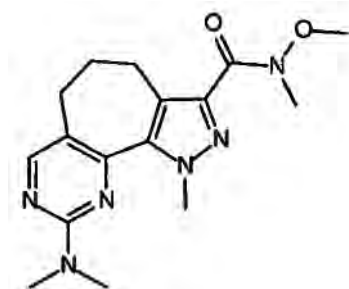
MS calculado: 464,2405; MS encontrado: 464,2388

25

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

30

9-(dimetilamino)-N-metoxi-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



RMN ^1H (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,87 - 1,96 (m, 2 H) 2,50 - 2,53 (m, 2 H) 2,75 (t, $J=7,02$ Hz, 2 H) 3,15 (s, 6 H) 3,28 (m, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 4,19 (s, 3H) 8,27 (s, 1 H)

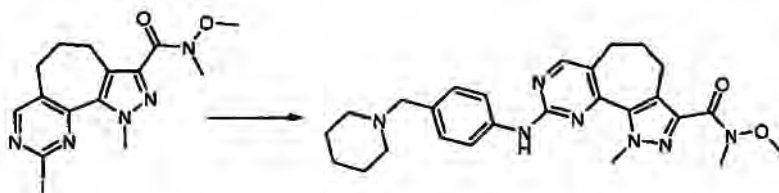
35

MS calculado: 331,1877; MS encontrado: 331,1887

Ejemplo 25 (Conversión 8 etapa 2)

40

trifluoroacetato de N-metoxi-N,1-dimetil-9-[[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida



5 Una mezcla de Pd(OAc)₂ (1,5 mg, 0,007 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014 mmol), Cs₂CO₃ (93 mg, 2,9 mmol), 9-yodo-*N*-metoxi-*N*,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (24 mg, 0,06 mmol), 4-piperidin-1-il-metil-anilina (14 mg, 0,075 mmol) en DME (3 ml) se cargó en un matraz de fondo redondo lavado por barrido con argón y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 3 h.

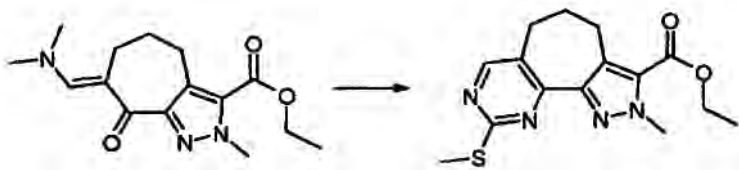
10 El producto bruto se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida RP para dar 8 mg (31% de rendimiento) del compuesto del título.

15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 -1,44 (m, 1 H) 1,53 -1,72 (m, 3 H) 1,77 -1,89 (m, 2 H) 1,92 - 2,04 (m, 2 H) 2,55 - 2,61 (m, 2 H) 2,76 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 2,79 - 2,94 (m, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,12 - 4,24 (m, 5 H) 7,36 - 7,46 (m, 2 H) 7,78 - 7,86 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 9,16 (s an., 1 H) 9,77 (s, 1 H)

MS calculado: 476,2769; MS encontrado: 476,2779

Ejemplo 26 (Etapa I3)

20 **2-metil-9-(metilsulfanil)-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo**



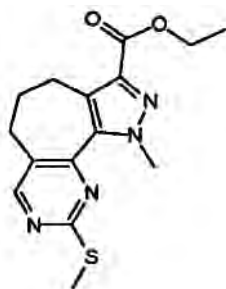
25 A una disolución de (7E)-7-[(dimetilamino)metiliden]-2-metil-8-oxo-2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etilo (621 mg, 2,13 mmol) en EtOH (18 ml) se añadió sulfato de S-metilisotiurea (593 mg, 2,13 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 72 h, después se filtró para separar las sales; el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/AcOEt: 7/3) para dar 584 mg (87% de rendimiento) del compuesto del título.

30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,80 - 2,02 (m, 2 H) 2,54 (s, 3 H) 2,65 - 2,87 (m, 2 H) 3,04 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 4,35 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H)

MS calculado: 319,1223; MS encontrado: 319,1224

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

40 **1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (87)**

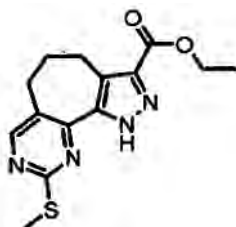


RMN ^1H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,90 - 2,04 (m, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 2,62 - 2,69 (m, 2 H) 3,02 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 4,21 (s, 3H) 4,29 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 8,57 (s, 1H)

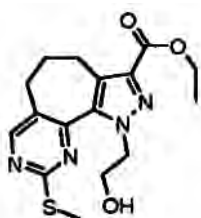
MS calculado: 319,1223; MS encontrado: 319,1229

5

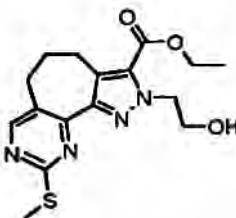
9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo



10 1-(2-hidroxi-etil)-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

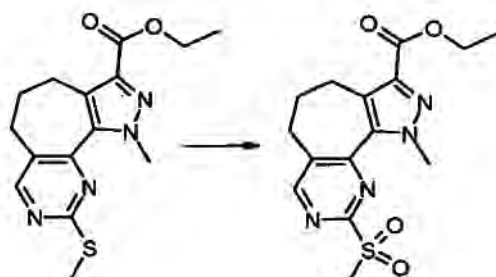


15 2-(2-hidroxi-etil)-9-(metilsulfanil)-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo



20 Ejemplo 27 (Conversión 10 etapa 1)

2-metil-9-(metilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo



25

A una disolución de 2-metil-9-(metilsulfanil)-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,31 mmol) en DMF (15 ml), se añadió Oxone (580 mg, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche después se añadió agua y AcOEt y se separaron las capas. La fase orgánica finalmente se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O y se recogió por filtración para dar 105 mg (97% de rendimiento) del compuesto del título.

30

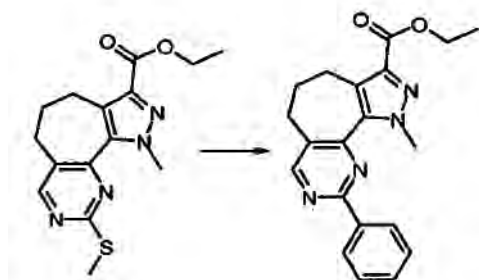
RMN ^1H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,85 - 2,06 (m, 2 H) 2,90 - 2,96 (m, 2 H) 3,11 (t, J=6,41 Hz, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 4,22 (s, 3 H) 4,36 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 8,88 (s, 1 H)

MS calculado: 351,1122; MS encontrado: 351,1129

5

Ejemplo 28 (Conversión 20)

2-metil-9-(fenilamino)-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo



10

Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0,01 mmol), CuTC (51 mg, 0,28 mmol), 2-metil-9-(metilsulfanil)-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,09 mmol), ácido fenilborónico (23 mg, 0,19 mmol) en THF (1 ml) se cargó en un vial de microondas lavado por barrido con argón. El vial se vació y se volvió a llenar con argón y la mezcla de reacción se calentó con microondas a 130°C durante 1 h.

15

El producto bruto se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida RP para dar 20 mg (65% de rendimiento) del compuesto del título.

20 RMN ^1H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 2,64 - 2,73 (m, 2 H) 3,05 (t, J=6,59 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,36 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 6,85 - 6,96 (m, 1 H) 7,19 - 7,32 (m, 2 H) 7,85 - 7,96 (m, 2 H) 8,33 (s, 1H) 9,57 (s, 1 H)

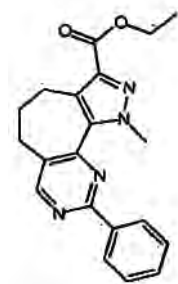
MS calculado: 364,1768; MS encontrado: 364,1781

25

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

1-metil-9-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (88)

30



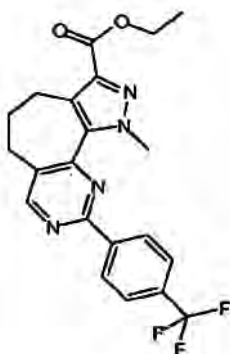
35 RMN ^1H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,92 - 2,10 (m, 2 H) 2,71 - 2,81 (m, 2 H) 3,08 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 4,31 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3H) 7,51 - 7,66 (m, 3 H) 8,32 - 8,46 (m, 2 H) 8,84 (s, 1 H)

35

MS calculado: 349,1659; MS encontrado: 349,1662

1-metil-9-[4-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (89)

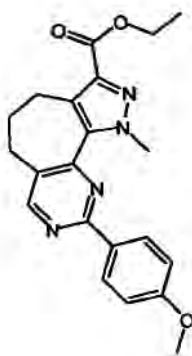
40



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,32 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,99 - 2,09 (m, 2 H) 2,76 - 2,83 (m, 2 H) 3,09 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 4,31 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 7,89 - 7,96 (m, 2 H) 8,59 - 8,65 (m, 2 H) 8,90 (s, 1 H)

MS calculado: 417,1533; MS encontrado: 417,1525

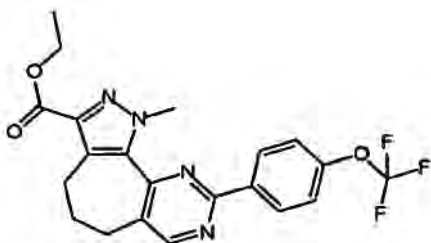
10 **9-(4-metoxifenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (90)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,32 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,71 - 2,77 (m, 2 H) 3,07 (t, J=6,90 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 8,33 - 8,41 (m, 2 H) 8,77 (s, 1 H)

MS calculado: 379,1765; MS encontrado: 379,1759

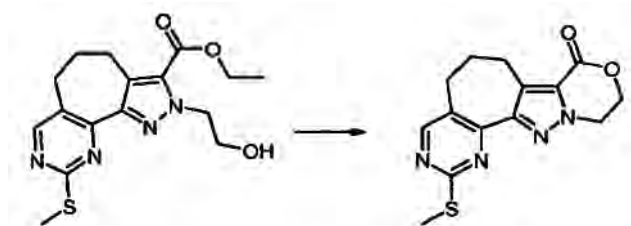
20 **1-metil-9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo (91)**



MS calculado: 433,1482; MS encontrado 433,1476

25 **Ejemplo 29 (Conversión 7a)**

2-(metilsulfanil)-6,7,10,11-tetrahidropirimido[5'',4'':6,7']ciclohepta[1',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8(5H)-ona



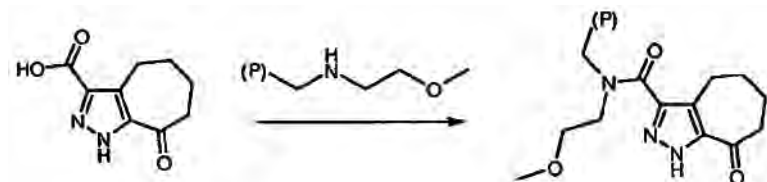
5 A una disolución de 2-(2-hidroxietil)-9-(metilsulfanil)-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo 34,8 mg (0,1 mmol) en THF (3 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico 1,9 mg (0,01 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. Tras completarse se separaron los compuestos volátiles a vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexano 5/5 para dar 15 mg del compuesto del título (50% de rendimiento).

10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,90 - 2,03 (m, 2 H) 2,55 (s, 3 H) 2,76 - 2,83 (m, 2 H) 3,09 (t, J=6,47 Hz, 2 H) 4,6 (t, J = 5,86 Hz, 2 H) 4,77 (t, J = 8,86 Hz, 2 H) 8,51 (s, 1 H)

MS calculado: 320,1176; MS encontrado 320,1171

Preparación P1 (etapa L)

15



20 Una suspensión de ácido 8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxílico (307 mg, 1,59 mmol) en DMF seca (5 ml) se trató con DIPEA (0,813 ml, 3,19 mmol) y TBTU (510 mg, 1,59 mmol). La mezcla se añadió a resina (1,325 g, 1 eq, 0,80 mmol/g) que se hinchaba en DMF (5 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La resina se lavó con 3x [DMF(x1), MeOH(x1)], 3x [MeOH(x1), DCM(x1)] y con DCM(x3).

Preparación P2 (etapa M)

25

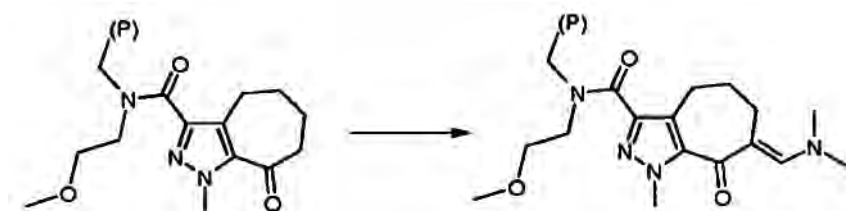


Se añadieron yoduro de metilo (0,72 ml, 1,15 mmol) y Cs₂CO₃ (373 mg, 1,15 mmol) a la resina (0,388 g, 0,29 mmol, 1 eq, 0,74 mmol/g) que se hinchaba en DMF (3,5 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 48 h.

30 La resina se lavó con 3x [DMF(x1), MeOH(x1)], 3x [MeOH(x1), DCM(x1)] y con DCM(x3).

Preparación P3 (etapa N)

35

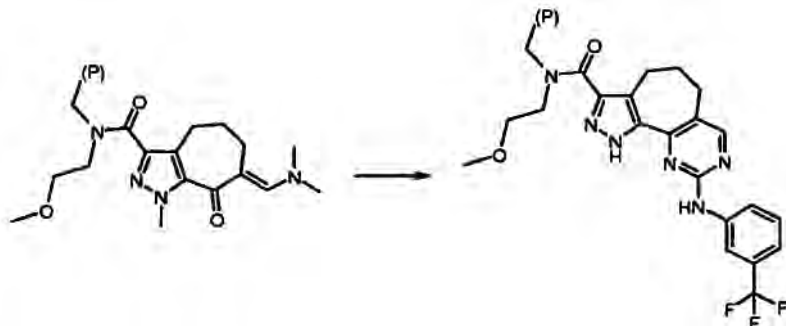


La resina se hinchó en una mezcla de tolueno/acetal diisopropílico de la *N,N*-dimetilformamida (20 ml 1:1) y la

suspensión se agitó a 70°C de temperatura durante 72 h. La resina se lavó con 3x [DMF(x1), MeOH(x1)], 3x [MeOH(x1), DCM(x1)] y con DCM(x3).

Preparación P4 (etapa O)

5



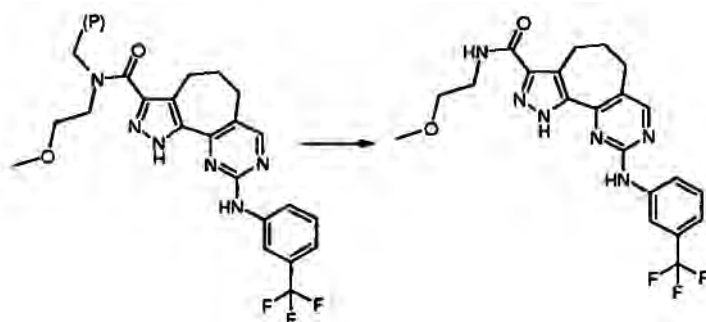
Se añadió 1-[3-(trifluorometil)fenil]guanidina (0,72 ml, 1,15 mmol) a la resina (0,397 mmol, 1 eq, 0,74 mmol/g) que se hincha en DMF (1,5 ml) y la suspensión se agitó a 120° durante durante 72 h.

10

La resina se lavó con 3x [DMF(x1), MeOH(x1)], 3x [MeOH(x1), DCM(x1)] y con DCM(x3).

Ejemplo 30 (etapa P)

15 ***N*-(2-metoxietil)-1-metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (75)**



20 La resina se suspendió en una solución de TFA/DCM 1:1 (2 ml) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución recogida se secó a presión reducida dando un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa.

RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89 - 2,07 (m, 2 H) 2,55 - 2,62 (m, 2 H) 3,02 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,37 - 3,50 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) 7,28 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 1 H) 7,92 - 8,02 (m, 2 H) 8,24 (s, 1H) 8,50 (s, 1H) 9,93 (s, 1H)

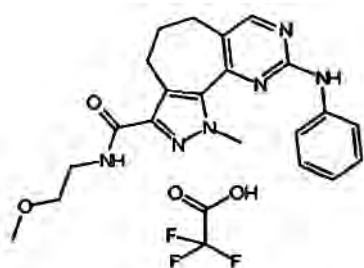
25

MS calculado: 461,1908; MS encontrado: 461,1898.

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

30

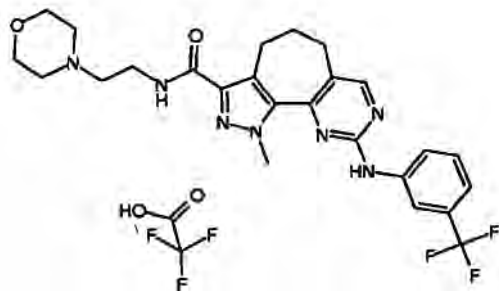
trifluoroacetato de la *N*-(2-metoxietil)-1-metil-9-(fenilamino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (74)



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,88 - 1,98 (m, 2 H) 2,50 - 2,56 (m, 2 H) 2,99 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,34 - 3,41 (m, 4 H) 4,15 (s, 3 H) 6,93 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,69 (d, J=7,69 Hz, 2 H) 7,91 (t, J = 5,45 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1H) 9,51 (s, 1 H)

MS calculado: 393,2034; MS encontrado: 393,2031

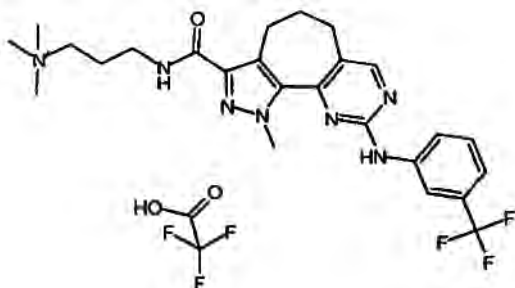
10 **trifluoroacetato de la 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (76)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89 - 2,05 (m, 2 H) 2,56 - 2,62 (m, 2 H) 3,04 (t, J=7,14 Hz, 2 H) 3,13 -3,36 (m, 4 H) 3,46 - 3,76 (m, 6 H) 3,95 - 4,08 (m, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 7,29 (d, J=7,95 Hz, 1 H) 7,54 (t, J=7,95 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=7,95 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,49 (t, J = 6,10 Hz, 1H) 8,52 (s, 1 H) 9,50 (s an., 1 H) 9,96 (s, 1 H)

MS calculado: 516,2330; MS encontrado: 516,2320

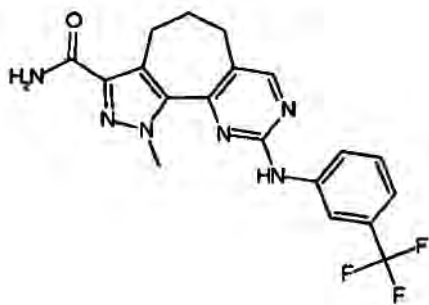
20 **trifluoroacetato de N,N,N-trimetil-3-[[1-metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]-ciclohepta[1,2-d]pirimidin-3-il]carbonil]amino]propan-1-aminio**



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,87 - 2,10 (m, 4 H) 2,56 - 2,61 (m, 2 H) 3,03 (t, J = 7,08 Hz, 2 H) 3,05 (s, 9 H) 3,26 - 3,35 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) 7,29 (d, J=8,00 Hz, 1 H) 7,53 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=8,00 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,33 (t, J=5,92 Hz, 1H) 8,51 (s, 1H) 9,95 (s, 1H)

MS calculado: 502,2537; MS encontrado: 502,2526

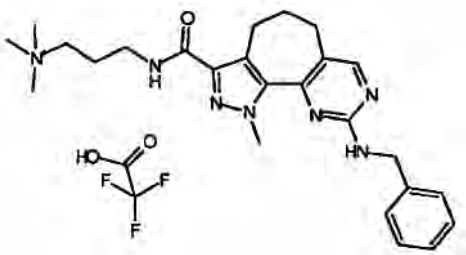
30 **1-metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (77)**



5 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,93 - 2,03 (m, 2 H) 2,55 - 2,61 (m, 2 H) 3,02 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 7,20 (s an., 1 H) 7,28 (d, J=8,06 Hz, 1 H) 7,45 (s an., 1 H) 7,53 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=8,06 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,49 (s, 1H) 9,92 (s, 1H)

MS calculado: 403,1489; MS encontrado: 403,1480

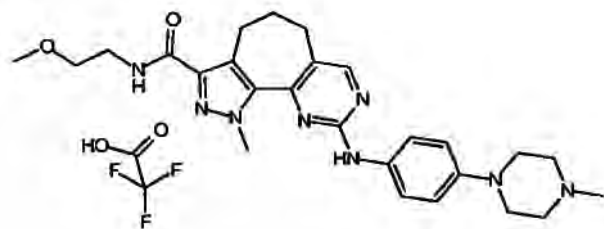
10 **trifluoroacetato de 3-((9-(bencilamino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-3-il)carbonil)amino)-N,N,N-trimetilpropan-1-aminio (78)**



15 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 - 2,00 (m, 4 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,99 (t, J = 7,08 Hz, 2 H) 3,04 (s, 9 H) 3,22 - 3,35 (m, 4 H) 3,90 - 4,06 (m, 3 H) 4,54 (d, J = 6,10 Hz, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 4 H) 7,74 (s an., 1H) 8,23 (s, 1H) 8,25 (t, J = 6,10 Hz, 2 H)

MS calculado: 448,2819; MS encontrado: 448,2807

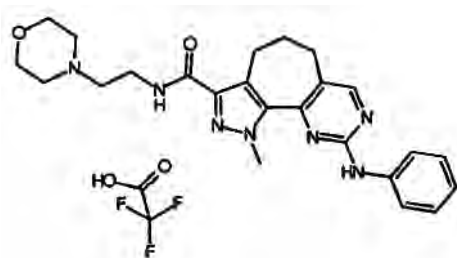
20 **trifluoroacetato de N-(2-metoxietil)-1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (80)**



25 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89 - 2,03 (m, 2 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 5 H) 3,01 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,10 - 3,22 (m, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,30 - 3,37 (m, 4 H) 3,48 - 3,63 (m, 2 H) 3,68 - 3,78 (m, 2H) 4,16 (s, 3 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 7,90 (t, J=5,49 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,36 (s, 1H) 9,55 (s an., 1 H)

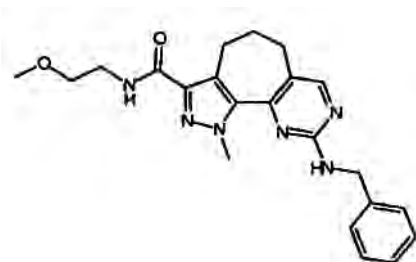
MS calculado: 491,2878; MS encontrado: 491,2875

30 **trifluoroacetato de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-9-(fenilamino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (81)**



MS calculado: 448,2455; MS encontrado: 448,2444

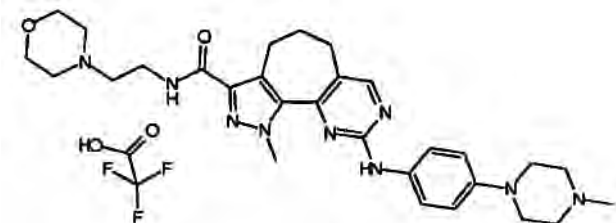
5 **9-(benzilamino)-N-(2-metoxietil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (82)**



10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 - 1,99 (m, 2 H) 2,43 - 2,48 (m, 2 H) 2,98 (t, J = 7,08 Hz, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,98 (s an., 3 H) 4,51 - 4,57 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 4 H) 7,77 (s an., 1 H) 7,89 (t, J=5,55 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H)

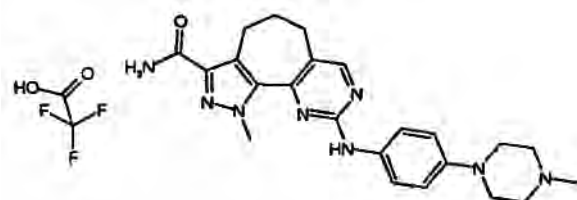
MS calculado: 407,2190; MS encontrado: 407,2196

15 **trifluoroacetato de la 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (83)**



20 MS calculado: 546,3299; MS encontrado: 546,3306

25 **trifluoroacetato de la 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (67)**

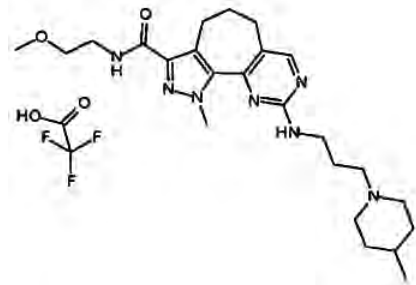


30 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,82 - 2,05 (m, 2H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 2,79 - 2,96 (m, 5 H) 3,01 (t, J=7,02 Hz, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 2 H) 3,48 - 3,61 (m, 2 H) 3,68 - 3,80 (m, 2 H) 4,15 (s, 3 H) 6,82 - 7,07 (m, 2 H) 7,20 (s an., 1 H) 7,38 (s an., 1 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H) 9,57 (s an., 1 H)

MS calculado: 433,2459; MS encontrado: 433,2470

trifluoroacetato de la *N*-(2-metoxietil)-1-metil-9-[[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (85)

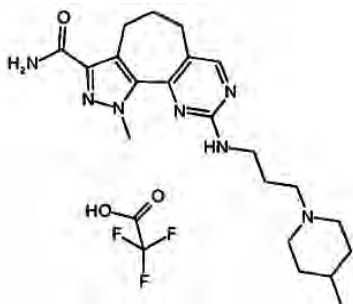
5



10 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (d, J=6,47 Hz, 3 H) 1,19 -1,37 (m, 2 H) 1,50 - 1,67 (m, 1 H) 1,67 - 1,86 (m, 2 H) 1,86 - 2,00 (m, 4 H) 2,48 - 2,51 (m, 2H) 2,82 - 2,93 (m, 4 H) 3,00 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,06 - 3,14 (m, 4 H) 3,27 (s, 3 H) 3,45 - 3,55 (m, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 7,26 (t, J=5,37 Hz, 1 H) 7,89 (t, J=5,37 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,93 (s an., 1H)

MS calculado: 456,3081; MS encontrado: 456,3080

15 trifluoroacetato de la 1-metil-9-[[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida (86)



20 RMN ¹H (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (d, J=6,47 Hz, 3 H) 1,17 - 1,38 (m, 2 H) 1,48 - 1,68 (m, 1 H) 1,70 - 1,85 (m, 2 H) 1,85 - 1,99 (m, 2 H) 2,78 - 2,94 (m, 2 H) 3,00 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,06 - 3,21 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) 7,19 (s an., 1H) 7,25 (t, J=5,49 Hz, 1H) 7,37 (s an., 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,77 - 8,92 (m, 1 H)

MS calculado: 398,2663; MS encontrado: 398,2657

25

FARMACOLOGÍA

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

30

En terapia se pueden usar en el tratamiento de diferentes tumores, tales como los definidos anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos proliferativos de células tales como la hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociadas con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postquirúrgica.

35

La actividad de inhibición de los inhibidores de MPS1 putativos y la potencia de compuestos seleccionados se determinan por los ensayos descritos a continuación.

40

Las formas acortadas y abreviaturas usadas en la presente memoria tienen los siguientes significados.

CiCurie

DMSOdimetilsulfóxido

KDakiloDalton

microCimicroCurie

5 mgmiligramo

microgmicrogramo

ngnanogramo

10 lilitro

mImililitro

15 microlmicrolitro

Mmolar

mMmilimolar

20 microMmicromolar

nMnanomolar

25 Etetilo

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

30 La MPS1 de longitud completa (que corresponde a los restos 2-857 de la secuencia de longitud completa, véase el número de acceso en Swiss-Prot P33981) se amplificó por PCR a partir del gen de MPS1 humano de longitud completa presente en el laboratorio como el clon pGEX4t_MPS1.

35 La amplificación se llevó a cabo usando el oligonucleótido directo: 5'ggggacaagttgtacaaaaagcaggctactggaagtctgtccaggggccgaatccgaggatttaagtggcagag3' y el oligonucleótido inverso: 5'ggggaccacttgtacaagaaagctgggtttatctttcccttttttcaaaagtcttgaggatgaag3']. Ambos oligonucleótidos se describe en el documento WO2009/156315 publicado el 30 de diciembre de 2009.

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

45 Los baculovirus se generaron por cotransfección de células de insecto Sf9 con el vector de expresión y el ADN vírico usando el kit de transfección de BaculoGold® (Pharmingen). El líquido sobrenadante vírico se recuperó después de 5 días y se sometió a 3 ciclos de amplificación para aumentar el título de virus. La proteína recombinante se produjo infectando células de insecto High5. Después de 72 horas de infección a 21°C, se recuperaron las células, se sedimentaron y se congelaron a -80°C. Para la purificación de la proteína recombinante, el sedimento se descongeló, se volvió a suspender en tampón de lisis (PBS, NaCl 150 mM, Glicerol al 10%, CHAPS al 0,1 %, DTT 20 mM, inhibidores de proteasa y fosfatasa) y se lisaron mediante un dispositivo Gaulin. El lisato se aclaró por centrifugación y se cargó en una columna de afinidad de GST. Después de lavado extenso, la proteína recombinante se escindió por una proteasa específica y se eluyó por incubación.

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

Ensayo bioquímico para los inhibidores de la actividad de la quinasa MPS1

60 La actividad inhibidora de inhibidores de quinasa putativos y la potencia de compuestos seleccionados se determinó usando un ensayo de trans-fosforilación.

65 Sustratos peptídicos o proteínicos específicos son trans-fosforilados por su ser-thr o tyr quinasa específica en presencia de ATP marcado con ³³P-γ-ATP, y en presencia de sus propios tampón y cofactores óptimos.

Al final de la reacción de fosforilación, más de 98% de ATP no marcado y el ATP radiactivo son capturados por un exceso de la resina Dowex de intercambio iónico; la resina después se sedimenta en el fondo de la placa de reacción por gravedad. Posteriormente el líquido sobrenadante se extrae y se transfiere a una placa de recuento, y después se evalúa por recuento β.

5

Reactivos/condiciones de ensayo

i. Preparación de la resina Dowex

10 Se pesan 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada a medida 1x8 n° de malla 200-400, 2,5 Kg) y se diluyen hasta 2 litros en formiato sódico 150 mM, pH 3,00.

La resina se deja sedimentar (algunas horas) y después se descarta el líquido sobrenadante.

15 Después de 3 lavados como antes a lo largo de un par de días, la resina se deja sedimentar y se añaden dos volúmenes (con respecto al volumen de la resina) de tampón de formiato sódico 150 mM.

Después se mide el pH y debería ser aproximadamente 3,00.

20 La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina almacenada se mantiene a 4°C antes de usar.

ii. Tampón de quinasa (KB)

25 El tampón para el ensayo de MPS1 estaba compuesto de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl₂ 2,5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 microM, β-glicerofosfato 2 mM y BSA 0,2 mg/ml.

iii. Condiciones de ensayo

30 El ensayo se llevó a cabo con una concentración final de MPS1 de 5 nM, en presencia de ATP 15 microM y ³³P-γ-ATP 1,5 nM, el sustrato era P-38-β-tida, usado en concentración 200 microM.

Ensayo Dowex robotizado

La mezcla de ensayo consistía en:

35

1) 3x Mezcla enzimática (hecha en tampón de quinasa 3X), 5 microl/pocillo

2) 3x sustrato y mezcla de ATP (hecha en ddH₂O), junto con ³³P-γ-ATP 1,5 nM, 5 microl/pocillo

40 3) 3x compuestos de ensayo (diluidos en ddH₂O - DMSO al 3%) - 5 microl/pocillo

Véase a continuación para el esquema de dilución de compuestos y ensayo

El esquema de dilución de compuestos y ensayo se define a continuación:

45

i. Dilución de compuestos

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

50

a) Para estudios de porcentaje de inhibición (HTS), placas de dilución individual 1 mM se diluyen a una concentración 3X (30 microM) en ddH₂O (DMSO al 3% = concentración final) usando una plataforma de pipeteo automático Beckman NX. Se usa el mismo instrumento para distribuir las placas madre diluidas en las placas de ensayo.

55

b) Para la determinación de la CI₅₀ (plataforma KSS), se transfieren 100 μl de cada compuesto 1 mM en DMSO al 100% desde la placa original a la primera columna de otra placa de 96 pocillos (de A1 a G1); el pocillo H1 se deja vacío para el inhibidor de referencia interna, normalmente estaurosporina.

60 Se usa una estación automática para diluciones seriadas (Biomek FX, Beckman) para producir diluciones 1:3 en DMSO al 100% desde la fila A1 a A10, y para los siete compuestos en la columna. Además, se preparan 4-5 copias de placas hija cambiando el formato con 5 microlitros de este primer conjunto de placas de dilución de DMSO al 100% en placas de 384 pocillos profundos: una copia de las placas hija con las diluciones seriadas de los compuestos de ensayo se descongelará el día de los experimentos, reconstituida a una concentración 3X con agua y usada en los ensayos de determinación de la CI₅₀. En un experimento estándar, la concentración más alta (3X) de

65

todos los compuestos es 30 microM, mientras que la más baja es 1,5 nM.

Cada placa de 384 pocillos contendrá pocillos de referencia (actividad enzimática total frente a sin actividad enzimática) para la evaluación de Z' y la señal respecto al fondo.

5

ii. Esquema de ensayo

Se preparan placas de 384 pocillos, de fondo en V (placas de ensayo) con 5 microlitros de dilución del compuesto (3X) y después se ponen en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene un cabezal pipeteador con 384 puntas para empezar el ensayo más un cabezal de 96 puntas para dispensar la resina) junto con un depósito para la mezcla enzimática (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X).

10

15

Al principio del experimento, el robot aspira 5 microlitros de mezcla de ATP, deja un espacio con aire en el interior de las puntas (2 microlitros) y aspira 5 microlitros de mezcla de MPS1. La siguiente dispensación en las placas permite que empiece la reacción de la quinasa después de 3 ciclos de mezclado, realizados por el propio robot.

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

20

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

25

La suspensión de resina es muy densa; con el fin de evitar que se obstruya la punta, se usan puntas de calibre ancho para dispensarla.

30

Se realiza otro ciclo de mezclado después de que todas las placas se hayan detenido, esta vez usando puntas normales: después se deja que las placas reposen durante aproximadamente una hora con el fin de maximizar la captura de ATP. En este punto, se transfieren 20 µl del líquido sobrenadante a Optiplates-384 (Perkin-Elmer), con 50 µl de Microscint 40 (Perkin-Elmer); después de 5 min de agitación oscilatoria orbital se leen las placas en un contador de radiactividad Perkin-Elmer Top Count.

iii. Análisis de datos

35

Los datos se analizan mediante una versión personalizada internamente del paquete de programas SW "Assay Explorer" que proporciona o bien el % de inhibición para los ensayos primarios o bien ajustes sigmoidales de las diez curvas de dilución para la determinación de la CI_{50} , en las rutinas de ensayos secundarios/confirmación de aciertos.

Ensayo de proliferación celular in vitro

40

Se sembraron células de cáncer de ovario humano A2780, células de cáncer de mama humano MCF7 y células MV-4-11 (leucemia mielomonocítica B bifenotípica) (1250 células/pocillo) en placas de 384 pocillos de color blanco en medio completo (RPMI 1640 o EMEM mas suero bovino fetal al 10%) y se trataron con compuestos disueltos en DMSO al 0,1%, 24 h después de la siembra. Las células se incubaron a 37°C y CO₂ al 5% y después de 72 horas las placas se procesaron utilizando el análisis CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

45

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

50

En resumen, se añaden 25 µl/pocillo de solución de reactivo a cada pocillo y después de 5 minutos de agitación de las microplacas, se hizo la lectura mediante un luminómetro Envision (PerkinElmer). La señal luminiscente es proporcional al número de células presente en el cultivo.

55

La actividad inhibidora se evaluó comprando los datos de tratados frente a control usando el programa Assay Explorer (MDL). La CI_{50} se calculó usando la curva de interpolación sigmoidal.

60

Dados los ensayos de inhibición anteriores, resultó que los compuestos de fórmula (I) de la invención tenían una buena actividad inhibidora de MPS1, típicamente con una CI_{50} en el intervalo entre 0,001 y 5 microM.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención muestran una buena actividad inhibidora de la proliferación celular, típicamente con una CI_{50} en el intervalo de 0,010 a 5 microM en células A2780.

Ensayo bioquímico para los inhibidores de la actividad de la quinasa PIM-1

65

La actividad inhibidora de inhibidores de quinasa putativos y la potencia de compuestos seleccionados se determinó usando un ensayo de trans-fosforilación.

5 Sustratos peptídicos o proteínicos específicos son trans-fosforilados por su ser-thr o tyr quinasa específica en presencia de ATP marcado con ^{33}P - γ -ATP, y en presencia de sus propios tampón y cofactores óptimos.

10 Al final de la reacción de fosforilación, más de 98% de ATP no marcado y el ATP radiactivo son capturados por un exceso de la resina Dowex de intercambio iónico; la resina después se sedimenta en el fondo de la placa de reacción por gravedad. Posteriormente el líquido sobrenadante se extrae y se transfiere a una placa de recuento, y después se evalúa por recuento β .

Reactivos/condiciones de ensayo

15 Preparación de la resina Dowex

Se pesan 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada a medida 1x8 n° de malla 200-400, 2,5 Kg) y se diluyen hasta 2 litros en formiato sódico 150 mM, pH 3,00.

20 La resina se deja sedimentar (algunas horas) y después se descarta el líquido sobrenadante.

Después de 3 lavados como antes a lo largo de un par de días, la resina se deja sedimentar y se añaden dos volúmenes (con respecto al volumen de la resina) de tampón de formiato sódico 150 mM.

25 Después se mide el pH y debería ser aproximadamente 3,00.

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

Tampón de quinasa (KB)

30 El tampón para el ensayo de PIM-1 estaba compuesto de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 3 microM y BSA 0,2 mg/ml.

35 PIM-1 humana de longitud completa se expresó y purificó como se describe en Bullock AN, y col., *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 41675-82.

La enzima mostraba una cinética lineal después de una etapa de preactivación por autofosforilación en las siguientes condiciones:

Se incubó PIM1 1,7 microM 1 h a t.a. a 28°C en presencia de ATP 125 microM.

40 Condiciones de ensayo

Concentración de ATP: 200 microM

45 ^{33}P - γ -ATP: 6 nM

Concentración enzimática: 1 nM

Concentración de sustrato Aktide (número de registro en el Chemical Abstract Service 324029-01-8): 25 microM

50 Ensayo Dowex robotizado

La mezcla de ensayo consistía en:

55 1) 3x Mezcla enzimática (hecha en tampón de quinasa 3X), 5 μl /pocillo

2) 3x sustrato y mezcla de ATP (hecha en ddH₂O), junto con ^{33}P - γ -ATP, 5 μl /pocillo

3) 3x compuestos de ensayo (diluidos en ddH₂O - DMSO al 3%) - 5 μl /pocillo

60 Véase a continuación para el esquema de dilución de compuestos y ensayo

Dilución de compuestos

65 Para la determinación de la CI_{50} , los compuestos de ensayo se reciben como una disolución 1 mM en DMSO al 100%, y distribuidos en placas de 96 pocillos: los compuestos después se ponen en placa en la primera columna de una nueva placa de 96 pocillos (de A1 a G1), 100 μl /pocillo.

Se usa una estación automática para diluciones seriadas (Biomek FX, Beckman) que produce diluciones 1:3 en DMSO al 100% desde la fila A1 a A10, para todos los compuestos en la columna. Además, se preparan 4-5 copias de placas hija, cambiando el formato con 5 µl de este primer conjunto de placas de dilución con DMSO al 100% a placas de 384 pocillos profundos: una copia de estas placas de diluciones seriadas con los compuestos de ensayo se descongela el día del estudio, reconstituida a una concentración de trabajo (3 veces la concentración final) con 162 µl/pocillo de agua y se usa en los ensayos de determinación de la CI_{50} . En un experimento estándar, la concentración más alta (3X) de todos los compuestos es típicamente 30 microM, mientras que la más baja es 1,5 nM.

Cada placa de 384 pocillos genera al menos una curva del inhibidor de referencia estaurosporina y pocillos de referencia (actividad enzimática total frente a sin actividad enzimática) para la evaluación de Z' y la relación de señal respecto al fondo (S/B).

15 Esquema de ensayo

Se preparan placas de 384 pocillos, de fondo en V (placas de ensayo) con 5 µl de compuesto diluido como se ha descrito previamente (3X) y después se ponen en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene un cabezal pipeteador con 384 puntas para empezar el ensayo, más un cabezal de 96 puntas para dispensar la resina) junto con un depósito para la mezcla enzimática (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X).

Los datos se analizan mediante una versión personalizada internamente del paquete de programas SW "Assay Explorer" que proporciona el ajuste sigmoide de las diez curvas de dilución para la determinación de la CI_{50} , en las rutinas de ensayos secundarios/confirmación de aciertos.

25 Ensayo de inhibición de quinasa PIM-2: técnica Dowex

Tampón de quinasa (KB)

El tampón para el ensayo de PIM-2 estaba compuesto de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con $MgCl_2$ 1 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 3 microM, y BSA 0,2 mg/ml

La PIM-2 humana de longitud entera se expresó y purificó como se describe en Fedorov O, y col., *PNAS* 2007 104, 51, 20523-28.

35 Condiciones de ensayo (concentraciones finales)

Concentración enzimática = 1,5 nM

Sustrato Aktide (número de registro en el Chemical Abstract Service 324029-01-8) = 5 microM

ATP = 4 microM

^{33}P -γ-ATP = 1 nM

45 Ensayo robotizado Dowex

Véase antes: mismo procedimiento descrito para PIM-1.

La siguiente tabla A da los datos experimentales de algunos compuestos representativos de la invención de fórmula (I), ensayados con las enzimas MPS1, PIM1 y PIM2 en los ensayos de quinasa específicos in vitro descritos antes (CI_{50} microM).

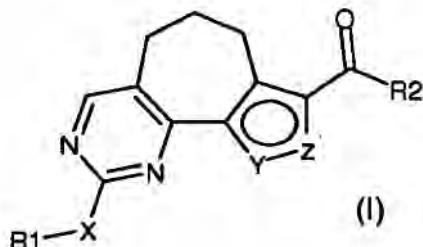
Tabla A

Compuesto nº	Nombre	CI_{50} MPS1 (µM)	CI_{50} PIM-1 (µM)	CI_{50} PIM-2 (µM)
1	9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,421		
3	9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,194	1,321	5,913

Compuesto nº	Nombre	Cl ₅₀ MPS1 (µM)	Cl ₅₀ PIM-1 (µM)	Cl ₅₀ PIM-2 (µM)
4	N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,184		
5	Dihidrocloruro de la N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-9-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,469	0,497	3,761
8	9-[[2-metoxi-4-(4-metil piperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-N-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,353		
27	N-(2-etil-6-metilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,189		
28	N-ciclohexil-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,249		
32	9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,277		
35	N-(2,6-dietilfenil)-9-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,066		
43	N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-((4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,199		
56	N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,862		
67	trifluoroacetato de la 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	1,196	2,454	3,599
71	trifluoroacetato de la N-(2,6-dietilfenil)-9-((4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil)amino)-1-(2-hidroxietil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,174		
97	N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,853		
99	N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,134		
101	N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida	0,308		

REIVINDICACIONES

1.Un compuesto de fórmula (I)



5

donde:

10 **R1** es hidrógeno, halógeno o un grupo seleccionado de amino, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

15 **X** es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado de -NR', -CONR', -NH-CO-NH-, -O-, -S-, -SO₂- y -OSO₂-, en donde **R'** es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

uno de **Y** y **Z** es nitrógeno y el otro es N-R3, donde **R3** es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo o es un grupo -(CH₂)_n-, donde n es 2 o 3, formando un anillo con R2, o

20 **Y** es oxígeno y **Z** es nitrógeno, o

Y es nitrógeno y **Z** es oxígeno;

25 **R2** es un grupo seleccionado de -NR''R''', -N(OR''')R'' y OR'', donde **R''** y **R'''** son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R'' y R''' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S;

30 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

donde cualquiera de los grupos anteriores **R1**, **R2**, **R3**, **R'**, **R''** y **R'''** puede estar opcionalmente sustituido, en cualquiera de sus posiciones libres, con uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos, independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo perfluorado, alcoxi perfluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicililcarboniloxi, alquilidenaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo oxycarbonilo, heterocicililoxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicililamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil-alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicililsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, heterocicililsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicililaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato; y, a su vez, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar además sustituido con uno o más de los grupos mencionados.

2.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde: X es un grupo -NH- y R2 es un grupo seleccionado de -NHR'', -N(OR''')R'' y -OR'', donde R'' es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo,

50 donde cualquiera de los grupos R2, R'' y R''' puede estar opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

3.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde: X es un grupo -O- y R2 es un grupo seleccionado de

-NHR", -N(OR''')R" y -OR", donde R" es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo,

5 donde cualquiera de los grupos R₂, R" y R''' puede estar opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

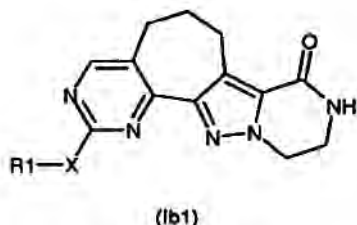
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde: X es un grupo -S- y R₂ es un grupo seleccionado de -NHR", -N(OR''')R" y -OR", donde R" es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo,

10 donde cualquiera de los grupos R₂, R" y R''' puede estar opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde: X es un enlace y R₂ es un grupo seleccionado de -NHR", -N(OR''')R" y -OR", donde R" es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo,

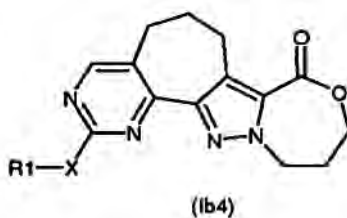
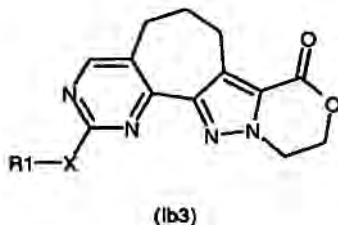
20 donde cualquiera de los grupos anteriores R₂, R" y R''' puede estar opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ib1) o (Ib2):



25 donde R₁ y X son como se definen en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ib3) o (Ib4):



30 donde R₁ y X son como se definen en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

35 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

40 9-[(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

N-(2,6-dietilfenil)-9-[(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

45 N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-9-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

9-[(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-

carboxilato de etilo

- 5 N-bencil-9-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 9-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1-metil-N-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 10 N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 15 N-(2,6-dietilfenil)-9-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 20 N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 25 N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2-etilfenil)-9-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 30 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-1-metil-N-[(1S)-2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 35 9-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1-metil-N-[(1S)-2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 40 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dimetilfenil)-9-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 45 9-{{4-(dimetilamino)-2-metoxifenil}amino}-N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 50 N-(2,6-dietilfenil)-9-{{2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-((2-metoxifenil)amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 55 N-(2,6-dietilfenil)-9-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil}amino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 60 9-{{4-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino)-2-metoxifenil}amino}-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2-etil-6-metilfenil)-9-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 65

- N-ciclohexil-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 5 N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 9-amino-N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 10 1-[3-(dimetilamino)propil]-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 9-[[4-bromo-2-metoxifenil]amino]-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 15 4-[[3-[[2,6-dietilfenil]carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il]amino]-3-metoxibenzoico
- 20 ácido 4-[[3-[[2,6-dietilfenil]carbamoil]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-9-il]amino]-3-(trifluorometoxi)benzoico
- N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-[[1-metilpiperidin-4-il]carbamoil]fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 25 N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 30 N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-[[4-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N,1-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 35 N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-[[4-[[1-metilpiperidin-4-il]carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 40 N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-[[4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 45 N-(2,6-dietilfenil)-1-metil-9-[[4-[[4-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 9-amino-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida 1-metil-9-[[4-[[4-metilpiperazin-1-il]sulfonil]fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 50 1-metil-9-[[4-nitrofenil]amino]-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida N-(2,6-dietilfenil)-1-(4-metoxibencil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 55 N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 60 1-metil-9-[[4-[[4-metilpiperazin-1-il]sulfonil]fenil]amino]-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 9-[[4-acetilfenil]amino]-1-metil-N-propil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 65 N-(2,6-dietilfenil)-1-etil-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-

- tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 5 N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 10 N-(2,6-dietilfenil)-1-(3-hidroxiopropil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 15 N-(2,6-dietilfenil)-1-(3-hidroxi-bencil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-1-[3-(dimetilamino)propil]-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 20 N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 25 N-(2,6-dietilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-(4-metoxibencil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 30 N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-etil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 35 N-(2,6-dietilfenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 40 9-[(5-bromo-2-metil)fenil]amino]-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 1-metil-9-[(5-nitro-1H-bencimidazol-2-il)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 45 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 1-metil-9-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]aminor]1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 50 N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 1-(2-aminoetil)-N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 55 N-(2,6-dietilfenil)-9-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-1-(2-hidroxi-etil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 60 N-metoxi-N,1-dimetil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 1-metil-9-(fenilamino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida N-(2-metoxietil)-1-metil-9-(fenilamino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida
- 65 N-(2-metoxietil)-1-metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-

3-carboxamida

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

5 1-metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

3-([9-(bencilamino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-3-il]carbonil)amino)-N,N,N-trimetilpropan-1-aminio

10 9-(bencilamino)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

N-(2-metoxietil)-1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

15 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-9-(fenilamino)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

9-(bencilamino)-N-(2-metoxietil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

20 1-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

1-(2-hidroxietil)-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

25 N-(2-metoxietil)-1-metil-9-[[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

30 1-metil-9-[[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

1-metil-9-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

35 1-metil-9-[4-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

9-(4-metoxifenil)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

40 1-metil-9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo

ácido 1-metil-9-(metilsulfanil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxílico

2-metil-9-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

45 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

50 9-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

N-(2,6-dietilfenil)-9-([4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

60 N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',5':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida

N-(2,6-dietilfenil)-9-([4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida y

65

N-(2,6-dietilfenil)-9-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-4H-isoxazolo[4',3':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-3-carboxamida;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9.Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y uno o más excipientes, vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 10.Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que además comprende uno o más agentes antineoplásicos.

11.Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, donde el agente antineoplásico es uno o más entre: agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes anti-receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénicos (p. ej., inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II.

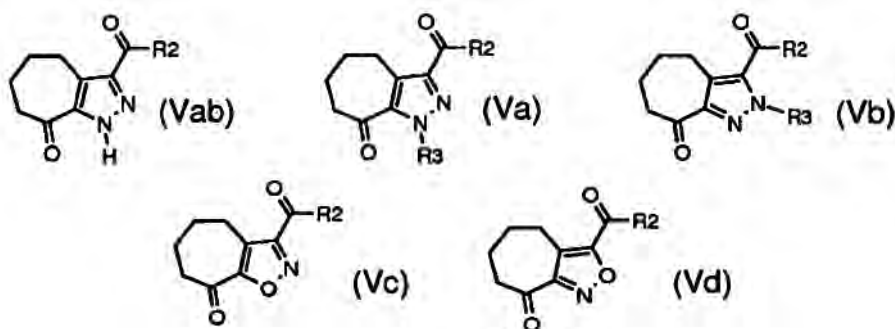
12.Un producto o kit, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o composiciones farmacéuticas del mismo, como se define en las reivindicaciones 10 u 11, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia antineoplásica.

13.Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento.

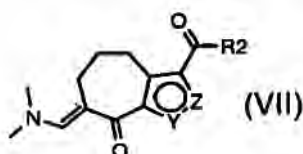
14.Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un procedimiento de tratamiento del cáncer.

15.Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

35 **Etapas H)** hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Vab), (Va), (Vb), (Vc) o (Vd):



40 donde R₃ es como se ha definido en la reivindicación 1 pero no es hidrógeno y R₂ es etoxi o metoxi o un grupo NR''R''' o N(OR''')R'', donde R'' y R''' son como se definen en la fórmula (I), con un derivado de N,N-dimetilformamida para así obtener un compuesto de fórmula (VII):

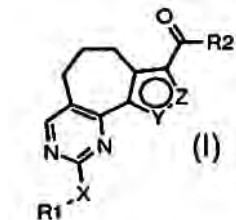


45 donde R₂ es etoxi o metoxi o un grupo NR''R''' o N(OR''')R'', donde R'' y R''' son como se definen en la fórmula (I), y Y y Z son como se definen en la reivindicación 1;

Etapa I) el compuesto de fórmula (VII) después se hace reaccionar de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (etapa I1), (etapa I2), (etapa I3) o (etapa I4).

Etapa I1) con guanidina o una sal de la misma, para así obtener un compuesto de fórmula (I):

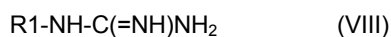
5



donde R1 es hidrógeno, X es amino, R2 es etoxi o metoxi o un grupo NR"R'" o N(OR'"')R", donde R" y R'" son como se definen en la fórmula (I), y Z e Y son como se han definido antes; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

10

Etapa I2) con un derivado de guanidina o una sal del mismo de fórmula (VIII):

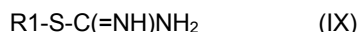


15

donde R1 es como se define en la reivindicación 1, pero no hidrógeno, para así obtener un compuesto de fórmula (I), donde R1 es como se describe en la reivindicación 1, pero no hidrógeno, X es NH, R2 es etoxi o metoxi o un grupo NR"R'" o N(OR'"')R", donde R" y R'" son como se definen en la fórmula (I), e Y y Z son como se definen en la reivindicación 1; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

20

Etapa I3) con un derivado de isotiourea o una sal del mismo de fórmula (IX)

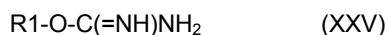


25

donde R1 es como se describe en la reivindicación 1, pero no hidrógeno, para así obtener un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se describe en la reivindicación 1, pero no hidrógeno, X es S, R2 es etoxi o metoxi o un grupo NR"R'" o N(OR'"')R", donde R" y R'" son como se definen en la fórmula (I), e Y y Z son como se definen en la reivindicación 1; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

30

Etapa I4) con un derivado de isourea o una sal del mismo de fórmula (XXV)



35

donde R1 es como se describe en la reivindicación 1, pero no hidrógeno, para así obtener un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se describe en la reivindicación 1, pero no hidrógeno, X es O, R2 es etoxi o metoxi o un grupo NR"R'" o N(OR'"')R", donde R" y R'" son como se definen en la fórmula (I), e Y y Z son como se definen en la reivindicación 1; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I).

Fig. 1

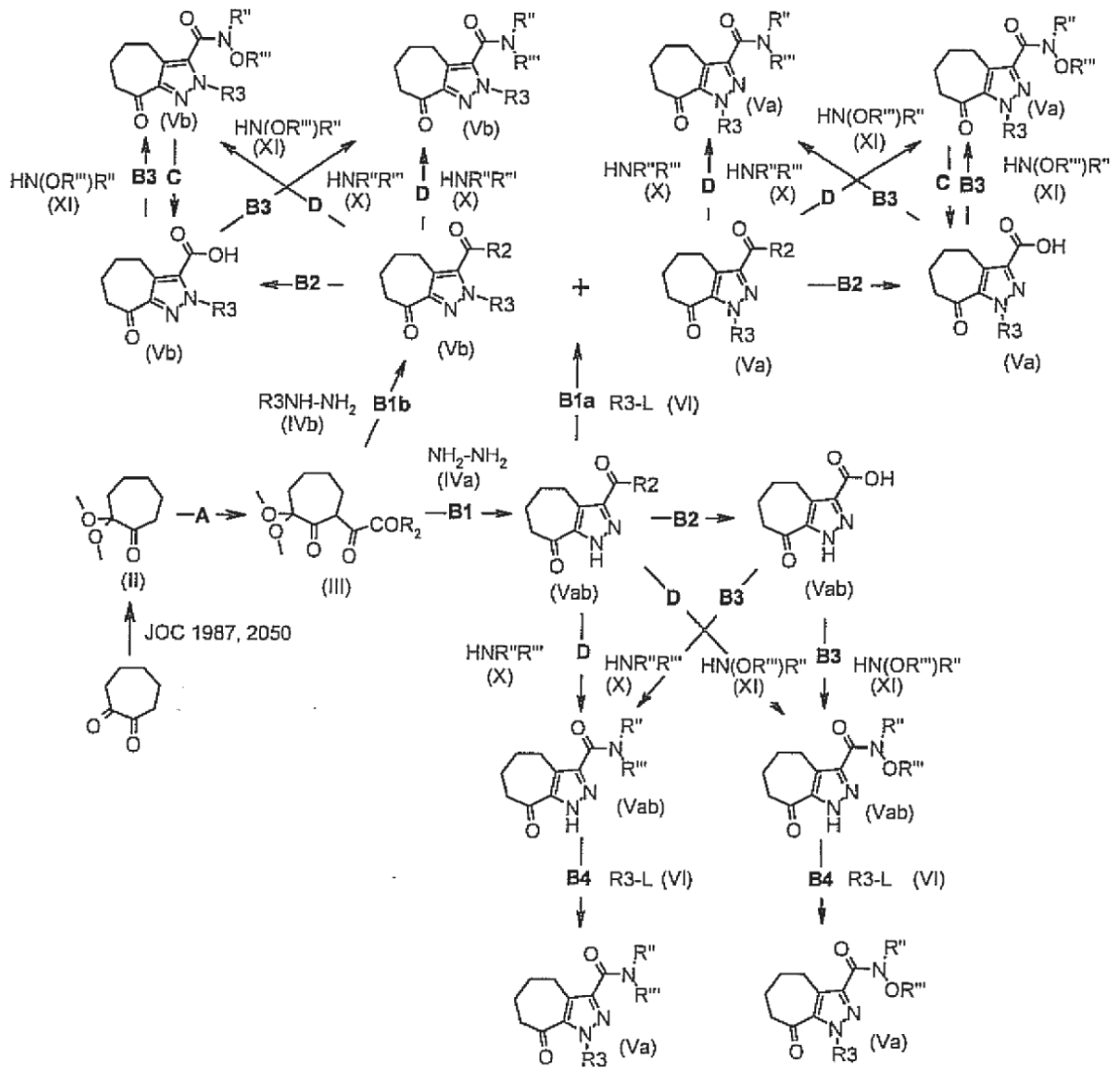


Fig. 2

