

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 791**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2012 PCT/EP2012/050773**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12101032**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2012 E 12702207 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2668190**

54 Título: **Derivados de pirrolo tricíclicos, proceso para su preparación y su uso como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:
26.01.2011 EP 11152190

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2017

73 Titular/es:
**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:
**CALDARELLI, MARINA;
ANGIOLINI, MAURO;
BERIA, ITALO;
BRASCA, MARIA GABRIELLA;
CASUSCELLI, FRANCESCO;
D'ALESSIO, ROBERTO y
LOMBARDI BORGIA, ANDREA**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 602 791 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolo tricíclicos, proceso para su preparación y su uso como inhibidores de cinasa

5 La presente invención se refiere a derivados pirrolo tricíclicos, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento del cáncer y los trastornos proliferativos celulares.

10 Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad proteína cinasa desregulada. La presente invención proporciona también métodos para la preparación de estos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 La disfunción de las proteína cinasas (PKs, del inglés protein kinases) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades mejoradas de las PKs también están involucradas en muchas enfermedades no malignas, como la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

20 Las PKs también están implicadas en estados inflamatorios y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs pueden jugar también un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

25 Como referencia general sobre el mal funcionamiento o falta de regulación de las PKs, véase por ejemplo, *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459 – 465 y *Carcinogenesis* 2008, 29, 1087 – 1091.

30 El uso de inhibidores mitóticos en la terapia contra el cáncer es una estrategia clínica ampliamente aceptada para el tratamiento de una amplia gama de cánceres humanos. Los Taxanos (Paclitaxel y Docetaxel) y alcaloides de la Vinca (Vincristina y Vinblastina) actúan estabilizando o desestabilizando microtúbulos, con consecuencias catastróficas en las células que progresan mediante mitosis. Son terapias de primera línea para muchos tipos de tumores y de segunda línea en cánceres de ovario, mama, pulmón, vejiga y esófago refractarios al cisplatino (Taxanos). Sin embargo, debido al papel de los microtúbulos en los procesos como el movimiento celular, la fagocitosis y el transporte axonal, con estos agentes se observan frecuentemente ciertas toxicidades, como neuropatía periférica. La progresión mediante mitosis es un requerimiento de todas las células proliferativas y por tanto las terapias contra el cáncer que tienen dianas en la mitosis se aplican generalmente a una amplia gama de tipos de tumores.

40 Varias proteína cinasas juegan papeles clave en la orquestación del ciclo celular y muchas de ellas ya son sujeto de terapias dirigidas en el entorno oncológico incluyendo Cdk-2 y Aurora-A. La fidelidad de la mitosis tiene una importancia primordial y existen varios “puntos de control” en las células normales para mantener la integridad de los cromosomas durante el ciclo celular. El punto de control del ensamblaje del huso mitótico (SAC, del inglés Spindle Assembly Checkpoint) es requerido específicamente para la adecuada segregación cromosómica en las dos células hija a lo largo de la división celular. Asegura que las cromátidas hermanas alineadas en la placa metafase no se separen antes del ensamblaje bipolar de todos los cromosomas duplicados al huso mitótico (revisado en Musacchio A. y Salmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*, Mayo; 8(5): 379-93, 2007).

45 Incluso un único cromosoma no alineado es suficiente para desencadenar la señal del SAC, es una ruta regulada estrechamente que tiene como resultado en última instancia la inhibición de la anafase que provoca la poliubiquitilación del complejo/ciclosoma mediado por (APC/C) y la degradación de dos componentes mitóticos clave: ciclina B1 y Securina. La Securina es necesaria específicamente para obtener separación de cromátidas hermanas y transición de la anafase, en cambio la ciclina B1 inactiva la cinasa mitótica patrón CDK1 favoreciendo la salida mitótica. (Revisado en Musacchio A. y Salmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*, mayo; 8 (5): 379-93, 2007).

50 Ya se ha identificado un gran número de proteínas que juegan un papel importante en las funciones del SAC: la cinasa MPS1 (huso 1 monopolar) humana, (también conocida como TTK) tiene ciertamente un papel importante. MPS1 es una tirosina y serina/treonina cinasa dual altamente conservada desde levaduras a mamíferos. El genoma humano codifica sólo por un miembro de la familia de genes MPS1, el cual no tiene altas similitudes de secuencia con otras proteína cinasas.

60 MPS1 es una enzima regulada del ciclo celular que está sobre-regulada y activada en la mitosis hasta la fosforilación (Stucke VM, y col., *Embo J*. 21 (7):1723, 2002).

65 En *Saccharomyces cerevesiae*, 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 cambio en eucariotas superiores la actividad cinasa MPS1 está involucrada principalmente en la regulación y funciones del SAC (Jelluma, N. y col., *Cell* 132:233, 2008).

- Los experimentos de interferencia de ARN indican que en ausencia de MPS1 las funciones del SAC están comprometidas: la longitud mitótica se reduce y las células se dividen rápidamente sin alineamiento de la placa metafásica, lo que causa finalmente aneuploidización aberrante, catástrofe mitótica y no es compatible con la supervivencia celular (Jelluma, N. y col., *Cell* 132:233, 2008; Tighe A. y col., *J Cell Biol* 2008; Jelluma N. y col., *Plos ONE* 3 (6): e2415, 2008). Además, para apoyar estos resultados, se describió una pequeña molécula inhibidora de MPS1 competidora de ATP y a pesar de que no hay un perfil de selectividad claro, demostró ser capaz de inactivar las funciones de SAC, inactivar el paro mitótico mediado por nocodazol y taxol y favorecer la muerte celular principalmente en líneas celulares tumorígenicas (Schmidt y col., *EMBO Rep*, 6(9): 866, 2005).
- A pesar que la mayoría de tumores son aneuploides, MPS1 nunca se ha encontrado mutado en el cáncer, en cambio se ha encontrado sobre-regulado en un número de tumores de diferentes orígenes como cáncer de vejiga, anaplásico de tiroides, de mama y de próstata (Yuan B. y col, *Clin Cancer Res*, 12(4): 1121, 2006). Además se ha encontrado en la firma de los 25 mejores genes, mesotelioma y linfoma (Carter SL y col., *Nat Genet.* 38 (9): sobre-expresados en CIN y tumores aneuploides, que predicen el resultado clínico en cáncer de mama y pulmón, meduloblastoma, glioma 1043, 2006). Finalmente es muy elevado en tumores metastásicos y se ha encontrado sobre-expresado en cánceres de mama p53 mutados (Bertheau P. y col., *Plos Med* 4 (3): e90, 2007).
- Junto con el hecho de que también otros componentes de SAC como MAD2, BUBR1 o BUB1 se han encontrado sobre-regulados en diferentes tumores (deCarcer G. y col., *Curr Med Chem* 14 (9): 969, 2007), parece que las funciones de SAC podrían ser necesarias y esenciales para mantener las células tumorales altamente aneuploides capaces de segregar y la selectividad tumoral de los inhibidores de SAC se prevé en particular para tumores altamente aneuploides como los carcinomas de colon, pulmón y mama (Kops G. J. y col., *Nat. Rev Cancer*, 5:773, 2005).
- Finalmente, la inducción aneuploide masiva y la desregulación del SAC han demostrado reducir la tumorigénesis en ratones propensos a tumores apoyando la hipótesis de la inhibición del SAC podría conferir inhibición del crecimiento tumoral (Weaver y col., *Cancer Cell* 11(1): 25, 2007). Así, por estas razones, la atenuación farmacológica de la función MPS1 puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de varios cánceres diferentes.
- Originalmente identificados como genes activados por mutagénesis proviral en un model de linfoma de ratón, PIMs (PIM 1, PIM 2 y/o PIM-3 a lo largo de esta solicitud) son proteína-serina/treonina cinasas. Las PIM cinasas están expresadas pobremente en los tejidos normales, y sobre-expresadas 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 cinasas son activas constitutivamente y su actividad da soporte al crecimiento y supervivencia de células tumorales *in vitro* e *in vivo* mediante modificación de un número creciente de sustratos comunes y de isoformas específicas incluyendo varios reguladores del ciclo celular y mediadores de apoptosis. PIM1 pero no PIM2 parecen mediar también la localización y la migración de células hematopoiéticas normales y malignas mediante la regulación de la expresión en superficie del receptor quimiocina [Brault y col. *Haematologica* 95 104-1015 (2010)].
- Hay una evidencia creciente de que las PIM1 y PIM2 cinasas pueden estar involucradas en la mediación de los efectos oncogénicos de algunos oncogenes asociados a leucemias mielogénicas agudas (AML, del inglés acute myelogenous leukemias). En particular, el papel oncogénico de las mutaciones FLT3 (ITD y KD mut., presente en el 30% de AMLs) y/o translocaciones que involucran al gen MLL (producidas en el 20% de AMLs), [Kumar y col. *J. Mol. Biol.* 348, 183-193, (2005)]. PIM1 se expresa más en células de AML transformadas con FLT3-ITD que en células de médula ósea WT. Los datos sugieren que tanto la inhibición de PIM1 como de PIM2 puede mediar en la muerte de células de AML dependiente de FLT3ITD. Intereantemente, las células transformadas por mutaciones FLT3 que confieren resistencia a las pequeñas moléculas de inhibidores de tirosina cinasa fueron más sensibles a la reducción de PIM2, o PIM-1 y PIM-2 por ARNi, [Kim y col, *Blood* 105, 1759-67, (2005)].
- Además, se ha informado de que PIM2 se sobre-expresa y se asocia con la progresión de varias malignidades que se originan a partir del linaje de células B como la leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el linfoma de células de manto (MCL) o el mieloma [Cohen y col. *Leuk. Lymphoma* 94, 51, 2004 Huttmann y col. *Leukemia* 20, 1774, (2006)].
- Interesantemente, parece que PIM y AKT/PKB juegan parcialmente papeles redundantes en la mediación del crecimiento y supervivencia de células hematopoiéticas más probablemente debido a la superposición de sustratos como BAD, p21^{WAF1/CIP1}, p27^{KIP1}, o Cot/Tpl-2 [Choudhary y col., *Mol Cell.* 36 326-39 (2009)].
- Las PIM cinasas han demostrado controlar la resistencia a la inhibición de mTOR (rapamicina), la proliferación y la supervivencia. Por consiguiente, una combinación de pequeñas moléculas inhibidoras focalizadas en varias cinasas de supervivencia puede ser esencial para una plataforma terapéutica poderosa contra 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 eIF4E (4E-BP1) parece ser independiente de m-TOR y controlarse por PIM-2. Estas observaciones sugieren que el

complejo oncogénico iniciador de la translación de eIF4F podría bloquearse con pequeñas moléculas inhibitoras de PIM-2 [Tamburini J. y col. Blood 2009, 114 (8), 1718-27 y Brault y col. Haematologica 2010, 95 (6) 1004-1015].

5 Los derivados de tetrahidrobenzociclohepteno conocidos en la técnica como agentes inmunosupresores y para el tratamiento y prevención de estados inflamatorios, trastornos alérgicos y trastornos inmunes se dan a conocer en el documento WO2009/089305.

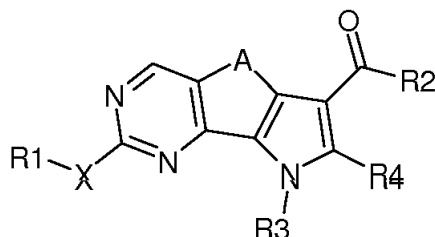
10 Los derivados de tetrahidrocicloheptapirimidina conocidos en la técnica como inhibidores de proteína cinasa se dan a conocer en el documento WO2005/037843.

15 Los derivados de indol tricíclico que poseen actividad inhibitora de cinasa se han dado a conocer en el documento WO2008/065054, a nombre del propio solicitante; varios compuestos específicos del documento antes mencionado Los derivados de tetrahidrobenzociclohepteno conocidos en la técnica están excluidos de la presente fórmula general.

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

20 Los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I), descritos abajo, son inhibidores de cinasa y por tanto son útiles en terapia como agentes antitumorales y carecen, en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios, de los inconvenientes antes mencionados asociados con los fármacos antitumorales disponibles actualmente.

25 Correspondientemente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto tricíclico sustituido de fórmula (I)



donde

30 R1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

35 R2 es un grupo seleccionado entre -NR''R''' y -OR'', donde R'' y R''' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo;

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

40 R4 es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre -NR', -O- y -S-, donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

45 A es un grupo seleccionado entre -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH₂- y -CH₂-C(CH₃)₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 La presente invención proporciona también métodos de síntesis del triciclo sustituido, representado por la fórmula (I), preparado a través de un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar y tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, portadores, N-óxidos.

55 La presente invención proporciona también un compuesto para el uso en un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad proteína cinasa desregulada, particularmente 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, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1,

PIM2, PIM3, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, ROS1, SULU1, Syk, TLK2, TRKA, TYK, VEGFR2, VEGFR3, ZAP70, más particularmente MPS1, PIM1, PIM2, PIM3.

5 Un método preferido revelado aquí es tratar una enfermedad causada por/o asociada con la actividad proteína cinasa desregulada seleccionada del grupo consistente en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos autoinmunes y neurodegenerativos.

10 Otro método preferido revelado aquí es tratar tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielogénicas 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, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma, tumores altamente aneuploides y tumores que sobre-expresan el punto de control mitótico.

20 Otro método preferido revelado aquí es tratar los trastornos de proliferación celular específicos, como por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

25 Otro método preferido revelado aquí es tratar enfermedades y trastornos inmunes asociados a las células, tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunes, por ejemplo esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, colitis ulcerosa, vitiligo, artritis como osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante.

30 Otro método preferido revelado aquí es tratar infecciones víricas, en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH.

Otro método preferido revelado aquí es tratar trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

35 Además, el método preferido revelado aquí proporciona también inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.

40 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos conocidos contra el cáncer, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal 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.

50 La presente invención proporciona además un método in vitro para la inhibición de la actividad proteína cinasa, que comprende la puesta en contacto de la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba.

60 Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define arriba, para el uso como un medicamento.

65 Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (I) per se así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

5 Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en que es convertido in vivo este mismo compuesto de fórmula (I), por ejemplo tras la administración a un mamífero con necesidad del mismo. Típicamente, aunque sin que represente un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado puede ser convertido en una variedad de compuestos, por ejemplo, incluyendo derivados más solubles como derivados hidroxilados que se excretan fácilmente. Por lo tanto, dependiendo de la ruta metabólica que esté
10 ocurriendo, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede ser considerado como metabolito de los compuestos de fórmula (I).

Profármacos son cualesquier compuestos unidos de forma covalente, los cuales liberan in vivo el fármaco precursor activo de acuerdo con la fórmula (I).

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

Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dichosostereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro estereogénico se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E) se encuentran dentro del alcance de esta
20 invención.

En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

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

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

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

45 Con el término "cicloalquilo C₃-C₇" se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo todo de carbono monocíclico de 3 a 7 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico π completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno.

50 Con el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", incluyendo así alquilo C₁-C₄, se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

55 Con el término "alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado" se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo y similares.

60 Con el término "alquino C₂-C₆ lineal o ramificado" se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

De acuerdo con la presente invención y a menos que se indique lo contrario, cualquiera de los grupos R₁, R₂, R', R'' y R''' anteriores puede estar sustituido opcionalmente en cualquiera de sus posiciones libres por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi,
65

- cicloalqueniloxi, heterociclicarboniloxi, alquilidenaminox, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociclicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclicarbonilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclicarbonilaminocarbonilo, alcocarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclicarbonilaminocarbonilo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclicarbonilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato.
- 5
- 10 A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.
- A este respecto, con el término “átomo de halógeno” se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.
- 15 Con el término “ciano” se indica un residuo –CN.
- Con el término “nitro” se indica un grupo –NO₂.
- 20 Con el término “alquenilo” o “alquinilo” se indica cualquiera de los grupos alquilo C₂-C₆ lineales o ramificados mencionados anteriormente que poseen además un enlace doble o triple. Son 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.
- 25 Con el término “alquilo o alcoxi polifluorado” se indica cualquiera de los grupos alcoxi o alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores los cuales están sustituidos por más de un átomo de flúor, como por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.
- 30 Con el término “alcoxi”, “ariloxi”, “heterociclicoxi” y derivados de los mismos se indica cualquiera de los anteriores grupos alquilo C₁-C₆, arilo o heterociclico unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno (-O-).
- A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo es un nombre compuesto, como por ejemplo, arilamino se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido por arilo, donde arilo es como se define arriba.
- 35 Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcocarbonilo, alcocarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, cicloalquiloxicarbonilo y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₇ y heterociclico son como se define arriba.
- 40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida con ácido 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. Preferentemente, la sal de adición ácida de los compuestos de la invención se selecciona entre la sal de clorhidrato o de mesilato.
- 45 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánica u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.
- 50 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos donde X es un grupo –NR¹- y R₂ es un grupo -NHR², donde R¹ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo.
- 55 Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) donde X es un grupo –O- y R₂ es un grupo -NHR², donde R² es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo.
- 60 Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) donde X es un grupo –S- y R₂ es un grupo -NHR², donde R² es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo.
- 65 Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) donde X es un enlace sencillo y R₂ es un grupo -NHR², donde R² es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo.

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) donde X es un grupo –NR’-; R2 es un grupo -NHR’’, donde R’’ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo.

5 Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) donde X es un grupo –O-; R2 es un grupo -NHR’’, donde R’’ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo.

10 Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) donde X es un grupo –S-; R2 es un grupo -NHR’’, donde R’’ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo.

15 Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) donde X es un enlace sencillo; R2 es un grupo -NHR’’, donde R’’ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo.

Los compuestos específicos preferidos de la fórmula (I) o una sal de los mismos son los compuestos listados abajo:

- 20 1) N-(2,6-dietilfenil)-9-(metoximetil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-metilo-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 2) 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 25 3) N-(2,6-dietilfenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 30 4) N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 5) N-(2,6-dietilfenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 35 6) N-(2,6-dietilfenil)-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 7) 2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 40 8) 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 9) N-(2,6-dietilfenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 45 10) N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 50 11) N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}fenil)amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 12) N-(2,6-dietilfenil)-2-[(4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-2-metoxifenil]amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 55 13) N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 14) 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-feniletil]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
- 60 15) 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrol[3’,2’:6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-8-carboxamida,
- 65 16) N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-metilpiperazin-1-il]fenil}amino)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrol[3’,2’:6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-8-carboxamida,

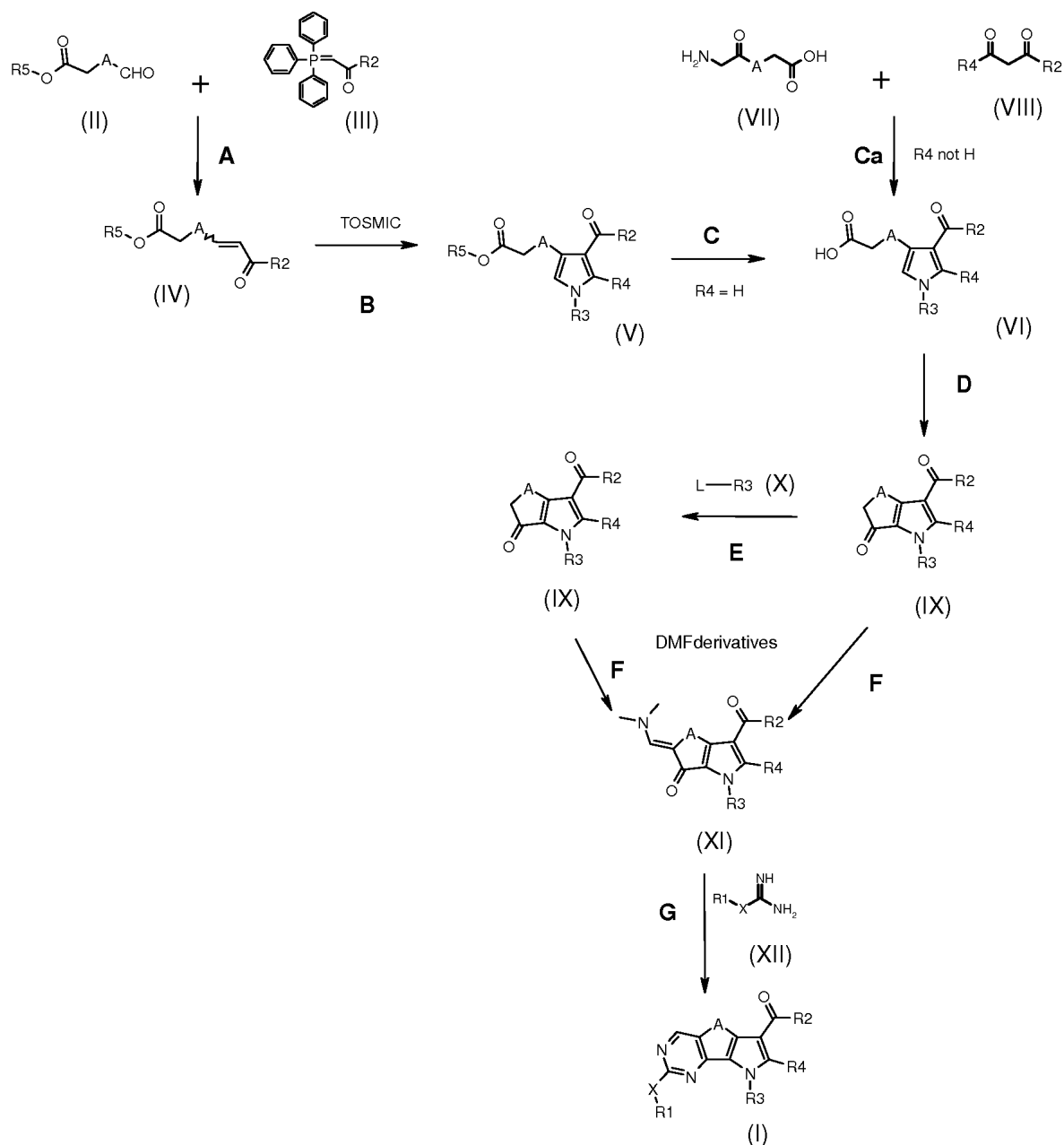
- 17) N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-8-carboxamida y
- 18) N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-8-carboxamida,
- 19) 8-metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 20) 8-metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 21) 2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 22) 2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 23) 2-(dimetilamino)-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 24) 9-(2-hidroxietil)-8-metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 25) 9-(2-hidroxietil)-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 26) 2-(dimetilamino)-8-metil-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 27) 9-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 28) 8-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 29) 9-(2-hidroxietil)-8-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 30) 8-metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 31) 9-etil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 32) 2-(metilsulfanil)-9-(piperidin-4-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 33) 9-(cis 4-aminociclohexil)-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 34) 9-(cis 4-aminociclohexil)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 35) 2-(metilsulfanil)-9-(piperidin-4-il)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 36) 2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 37) 2-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 38) clorhidrato de 9-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida
- 39) clorhidrato de 9-(azepan-3-il)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida

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

La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, mediante el uso de las rutas de reacción y los esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica actual y los materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero aquellos con conocimientos habituales de la técnica reconocerán que las preparaciones descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos interferentes, mediante el cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá la adaptabilidad de otras reacciones a las que se hace referencia aquí o son conocidas en la técnica para la preparación de otros compuestos de la invención.

El esquema 1 presentado muestra la preparación de un compuesto de fórmula (I).

Esquema 1

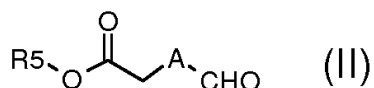


5 En el esquema 1 de arriba, X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre $-NR'$, $-O-$ y $-S-$; R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido; A es como se define en la fórmula (I) excepto $-CH=CH-$; R1, R3, R4 y R' son como se define en la fórmula (I) y R5 es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

10 Todos aquellos con conocimientos habituales de la técnica apreciarán que cualquier transformación realizada de acuerdo con dichos métodos puede necesitar modificaciones estándar tales como, por ejemplo, protección de grupos interferentes, cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realizar modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

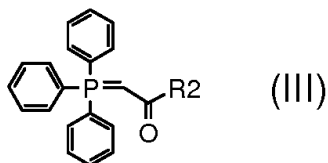
En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

15 Etapa A) reacción de un compuesto de la fórmula (II):



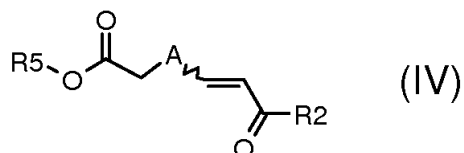
donde A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R5 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo, etilo o t-butilo) con un compuesto de fórmula (III)

5



10 donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido (por ejemplo metoxi, etioxi o t-butoxi);

Etapa B) reacción del compuesto resultante de fórmula (IV):

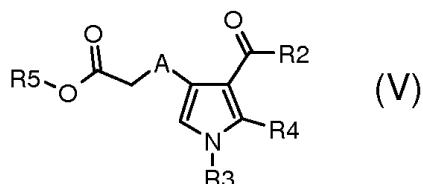


15

donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, R5 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido y A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$, con isocianuro de toluenosulfonilmetilo en presencia de una base fuerte;

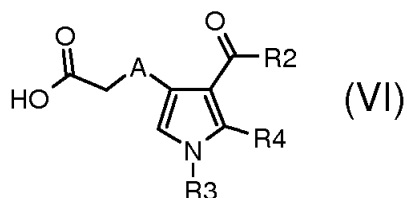
Etapa C) hidrólisis selectiva en condiciones ácidas o básicas el compuesto resultante de fórmula (V)

20



donde R3 y R4 son hidrógeno, A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$, R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido y R5 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido para obtener un compuesto de fórmula (VI)

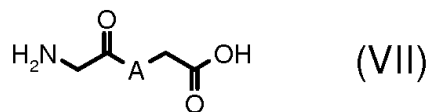
25



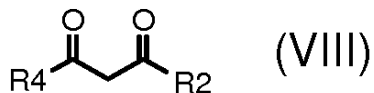
30 donde R3 y R4 son hidrógeno, A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido;

alternativamente,

35 Etapa Ca) un compuesto de fórmula (VI) donde R3 es hidrógeno, R4 es como se define en la fórmula (I) excepto hidrógeno, A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$, y R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula (VII)



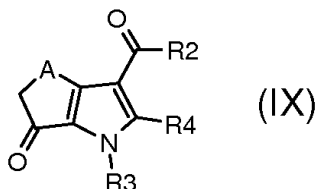
donde A es como se define arriba con un compuesto de fórmula (VIII)



5

donde R2 y R4 son como se define arriba;

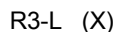
10 Etapa D) ciclización del compuesto resultante de fórmula (VI) donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, R3 es hidrógeno, R4 es como se define en la fórmula (I), y A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$, en condiciones ácidas como para obtener un compuesto de fórmula (IX)



15 donde R2, R3, R4 y A son como se define arriba;

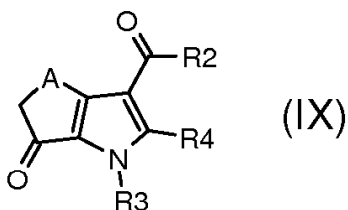
si se necesita o se desea,

20 Etapa E) alquilación, un compuesto de fórmula (IX) donde R3 es hidrógeno, con un compuesto de fórmula (X):



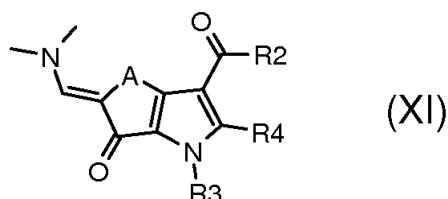
25 donde L es OH o un grupo que opcionalmente, tras la activación, puede actuar como grupo saliente apropiado, tal como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato (p. ej. $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$), y R3 es como se define en la fórmula (I) excepto hidrógeno;

Etapa F) reacción, del compuesto resultante de fórmula (IX)

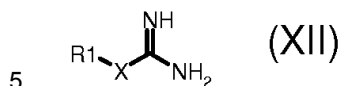


30 donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, R3 y R4 son como se define en la fórmula (I), y A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$, con un derivado de N,N-dimetilformamida;

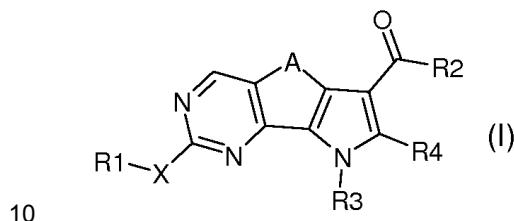
35 Etapa G) reacción del compuesto resultante de fórmula (XI)



donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, R3 y R4 son como se define en la fórmula (I), y A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$, con un compuesto de fórmula (XII);



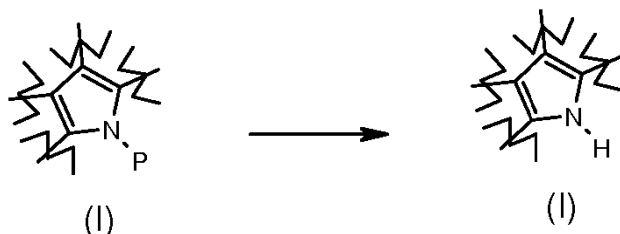
donde X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre $-\text{NR}'$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$; y R1 y R' son como se define en la fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula (I)



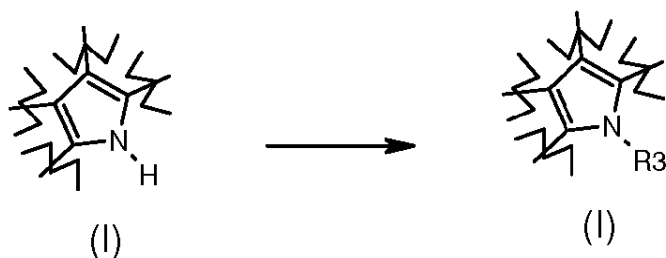
15 donde X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre $-\text{NR}'$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$; R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido; A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$; y R1, R3, R4 y R' son como se define en la fórmula (I); opcionalmente convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I), y, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (I).

20 Como se ha dicho arriba, los compuestos de la fórmula (I) que se preparan de acuerdo con el proceso objeto de la invención, se puede convertir convenientemente en otros compuestos de la fórmula (I) operando de acuerdo con condiciones sintéticas bien conocidas, siendo los siguientes ejemplos de conversiones posibles:

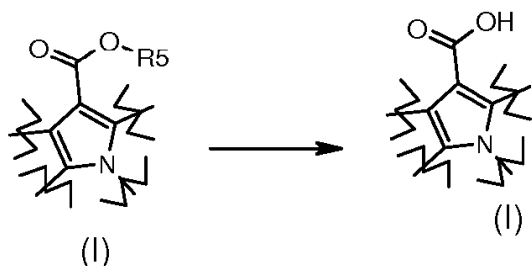
25 Conv. 1) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R3 es un grupo protector P como metoximetilo o p-metoxibencilo y en el compuesto correspondiente de fórmula (I) donde R3 es un átomo de hidrógeno bajo condiciones ácidas o básicas:



35 Conv. 2) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R3 es hidrógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 es como se define en la fórmula (I) pero no es hidrógeno, mediante reacción con el compuesto de fórmula R3-L (X) donde L es OH o un grupo que opcionalmente tras activación, puede trabajar como un grupo saliente apropiado, como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato (p. ej. $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$), y R3 es como se define arriba pero no es un átomo de hidrógeno;

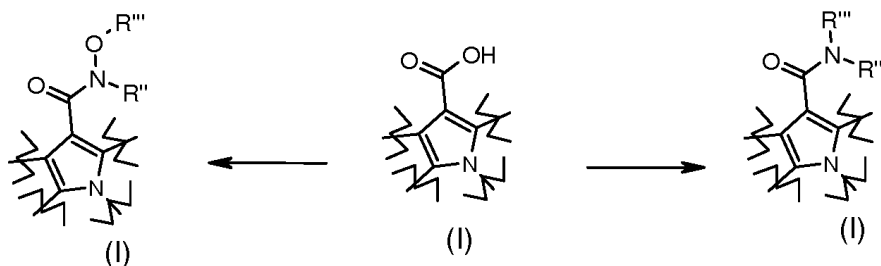


45 Conv. 3) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R2 es OR5 donde R5 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R2 es hidroxilo o una sal correspondiente del mismo, mediante hidrólisis ácida o básica:

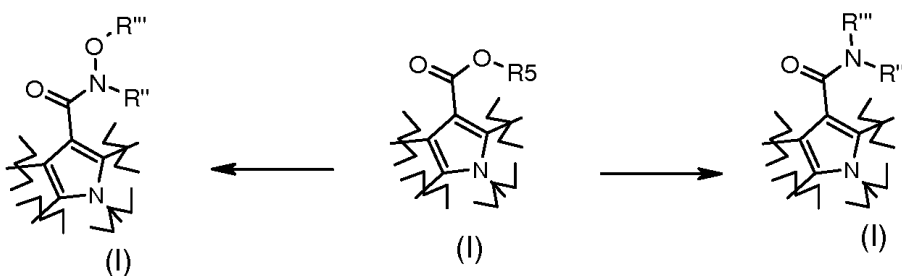


Conv. 4) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R2 es hidroxilo o una sal correspondiente del mismo, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo $-NR''R'''$ o $-N(OR''')R''$ donde R'' y R''' son como se define en la fórmula (I), mediante reacción con un derivado de fórmula $R''R'''NH$ (XIII) o $R''NHOR'''$ (XIV) donde R'' y R''' son como se define arriba bajo condiciones básicas y en presencia de un agente de condensación apropiado;

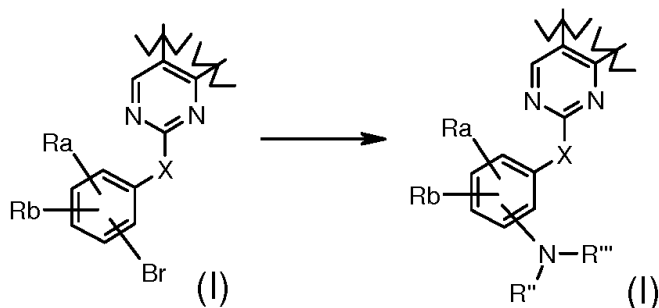
alternativamente un compuesto de fórmula (I) donde R2 es hidroxilo se puede convertir primero en el correspondiente derivado de cloruro usando un agente clorante, después reacciona el compuesto resultante con un derivado de fórmula $R''R'''NH$ (XIII) o $R''NHOR'''$ (XIV) donde R'' y R''' son como se define arriba bajo condiciones básicas para obtener un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo $-NR''R'''$ o $-N(OR''')R''$;



Conv. 5) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R2 es OR5 donde R5 es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo $-NR''R'''$ o $-N(OR''')R''$ donde R'' y R''' son como se define en la fórmula (I), mediante reacción con un derivado de fórmula $R''R'''NH$ (XIII) o $R''NHOR'''$ (XIV) donde R'' y R''' son como se define arriba:

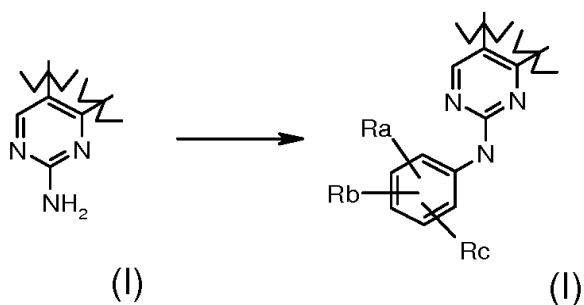


Conv. 6) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde X es como se define en la fórmula (I) excepto SO_2 y $-OSO_2-$, y R1 es un arilo, p. ej fenilo, sustituido por bromo, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por $NR''R'''$, por tratamiento con una amina de fórmula $R''R'''-NH$ (XIII):



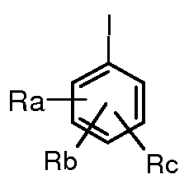
donde Ra y Rb son independientemente átomo de halógeno, excepto bromo, hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, arilo, heterociclilo, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilidenamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquiloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilo, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilo, alquiltio, fosfonato o alquiltiofosfonato;

Conv. 7) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde X es -NH- y R1 es hidrógeno, en el correspondiente compuesto de la fórmula (I) donde R1 es p. ej. fenilo, sustituido por Ra, Rb, Rc:



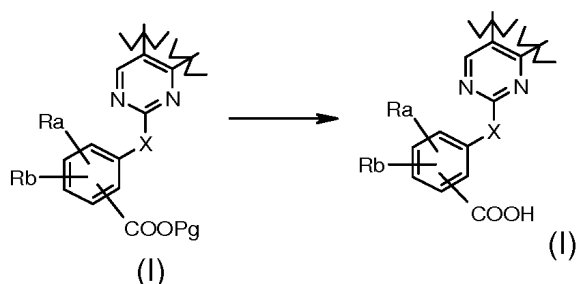
donde Ra, Rb y Rc son independientemente hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, arilo, heterociclilo, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquiloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilo, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilo, alquiltio, fosfonato o alquiltiofosfonato,

por tratamiento con un derivado de yodo de fórmula (XV)



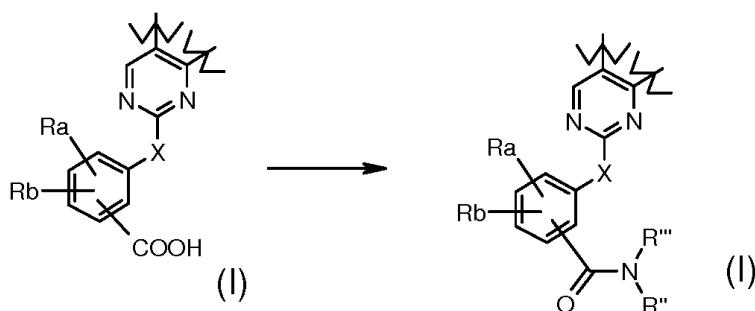
donde Ra, Rb y Rc son como se define arriba, en presencia de paladio;

Conv. 8) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde X es como se define en la fórmula (I) excepto SO₂ y -OSO₂- y R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por -COOPg, donde Pg es un grupo protector apropiado, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por -COOH, mediante condiciones bien conocidas en la bibliografía (véase Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts):



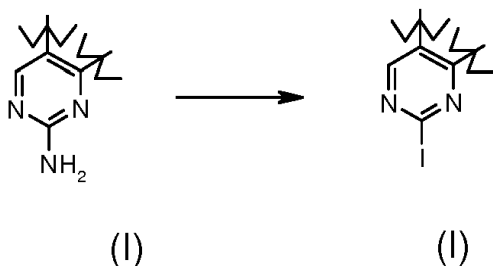
donde Ra y Rb son independientemente átomo de halógeno, hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueniloxi, heterociclilcarbonilo, alquilidenaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquilfosfonato;

Conv. 9) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde X es como se define en la fórmula (I) excepto SO₂ y -OSO₂- y R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por -COOH, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por -CONR''R''', donde R'' y R''' son como se define arriba, por tratamiento con una amina de fórmula R''R'''-NH (XII), en presencia de los agentes de condensación apropiados:

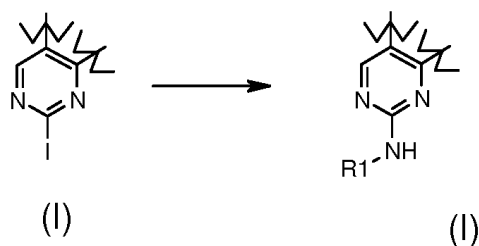


donde Ra y Rb son independientemente átomo de halógeno, hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueniloxi, heterociclilcarbonilo, alquilidenaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquilfosfonato;

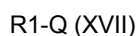
Conv. 10) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es hidrógeno y X es -NH- en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es yodo y X es un enlace sencillo, por reacción con iso-amilnitrito y yodometano o yoduro de cesio, en presencia de yodo y CuI:



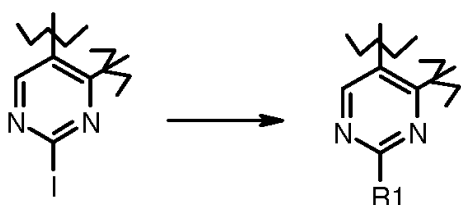
Conv. 11) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es yodo y X es un enlace sencillo en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es -NH- y R1 es un arilo opcionalmente sustituido, por reacción con una arilamina opcionalmente sustituida de fórmula R1-NH₂ (XVI) donde R1 es como se define arriba en presencia de Pd(OAc)₂ y BINAP:



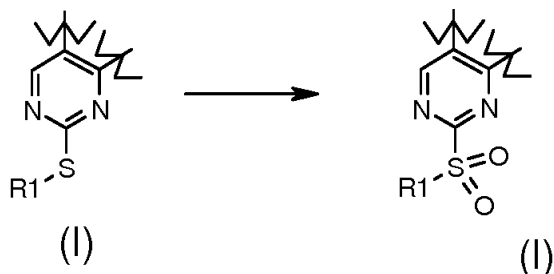
Conv. 12) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es yodo y X es un enlace sencillo en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es un enlace sencillo y R1 es como se define en la fórmula (I),
5 por reacción con un compuesto de fórmula (XVII):



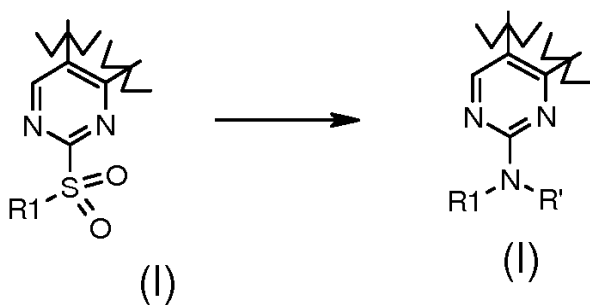
10 donde R1 es como se define arriba y Q es un grupo apropiado como $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OAlk})_2$, $-\text{Sn}(\text{Alk})_4$, ZnHal , o MgHal , el cual puede sufrir formación de enlace de carbono mediada por paladio:



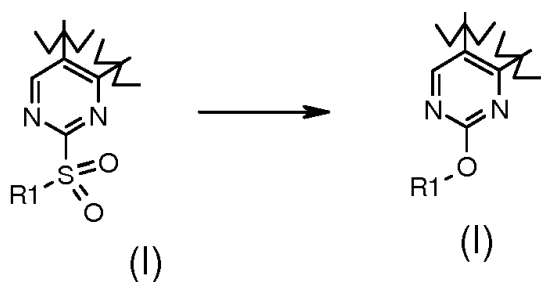
15 Conv. 13) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se define en la fórmula (I) y X es $-\text{S}-$ en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es $-\text{SO}_2-$ bajo condiciones oxidativas:



20 Conv. 14) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se define en la fórmula (I) y X es $-\text{SO}_2-$ en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es $-\text{NR}'-$ por reacción del grupo sulfonilo con una amina de fórmula $\text{R1-NHR}'$ (XVIa) donde R1 y R' son como se define en la fórmula (I):

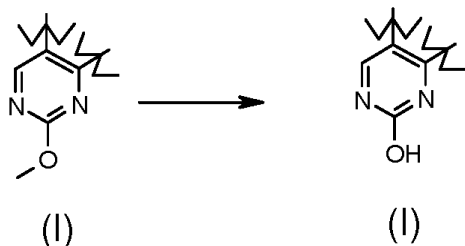


25 Conv. 15) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se define en la fórmula (I) y X es $-\text{SO}_2-$ en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es $-\text{O}-$ por reacción del grupo sulfonilo con un compuesto de fórmula R1-OH (XVIII) donde R1 es como se define en la fórmula (I) excepto hidrógeno:



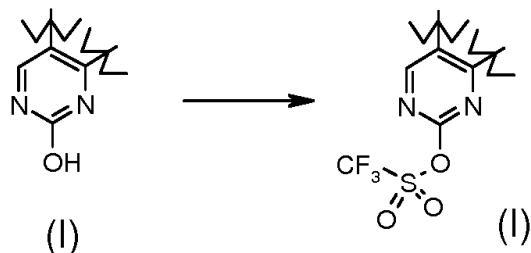
Conv. 16) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es metilo y X es -O- en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es hidrógeno y X es -O-:

5



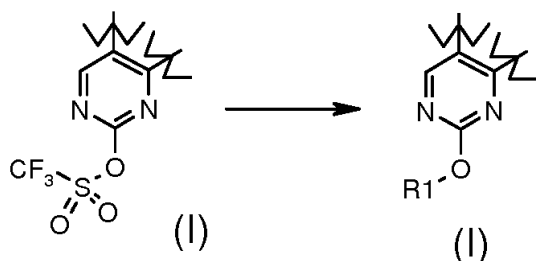
Conv. 17) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es hidrógeno y X es -O- en el compuesto de fórmula (I) donde R1 es trifluorometilo y X es -OSO₂- por reacción con un agente triflante:

10



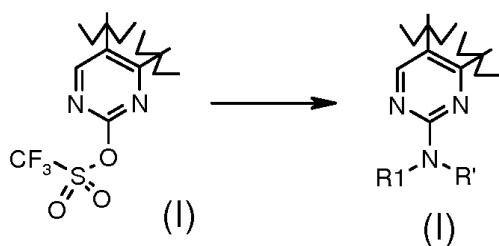
Conv. 18) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es trifluorometilo y X es -OSO₂- en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es -O- y R1 es como se define en la fórmula (I), por reacción con un compuesto de fórmula R1-OH (XVIII) donde R1 es como se define arriba excepto hidrógeno:

15

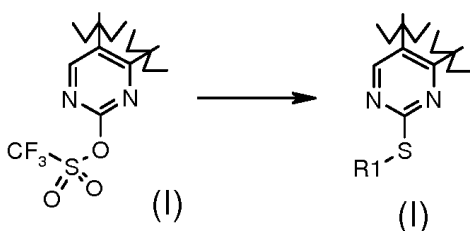


Conv. 19) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es trifluorometilo y X es -OSO₂- en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es -NR'- y R1 es como se define en la fórmula (I) excepto hidrógeno, por reacción con un compuesto de fórmula R1-NHR' (XVIa) donde R1 es como se define arriba:

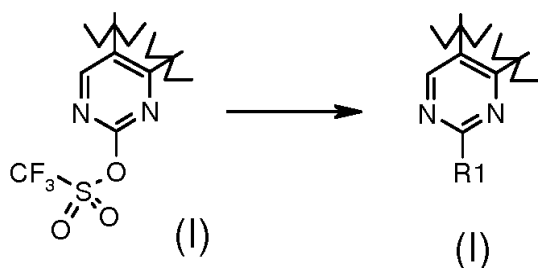
20



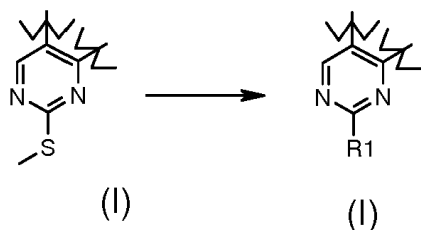
- 5 Conv. 20) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es trifluorometilo y X es $-\text{OSO}_2-$ en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es $-\text{S}-$ y R1 es como se define en la fórmula (I) excepto hidrógeno, por reacción con un tiol de fórmula R1-SH (XIX) donde R1 es como se define arriba excepto hidrógeno:



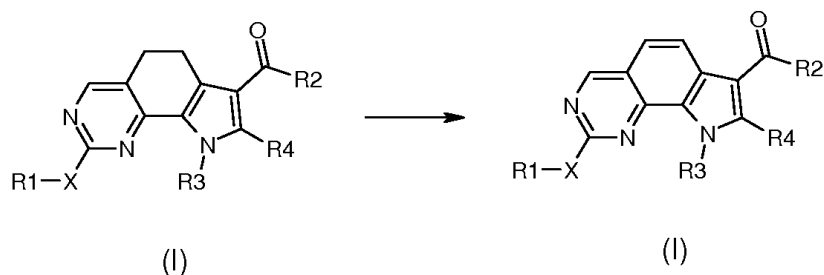
- 10 Conv. 21) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es trifluorometilo y X es $-\text{OSO}_2-$ en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es un enlace sencillo y R1 es como se define en la fórmula (I) excepto hidrógeno, por reacción con un compuesto de fórmula R1-Q (XVII) donde R1 es como se define arriba excepto hidrógeno y Q es un grupo apropiado como $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OAlk})_2$, $-\text{Sn}(\text{Alk})_4$, ZnHal , o MgHal , el cual puede sufrir formación de enlace de carbono mediada por paladio:



- 15 Conv. 22) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R1 es metilo y X es $-\text{S}-$ en los correspondientes compuestos de fórmula (I) donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido y X es un enlace sencillo, por reacción con un ácido arilborónico de fórmula $\text{R1-como se define en la fórmula (I) excepto hidrógeno}$, por reacción con un compuesto de fórmula R1-Q (XVII) donde $\text{R1-B}(\text{OH})_2$ (XVIIa), donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido, en presencia de un derivado de paladio:

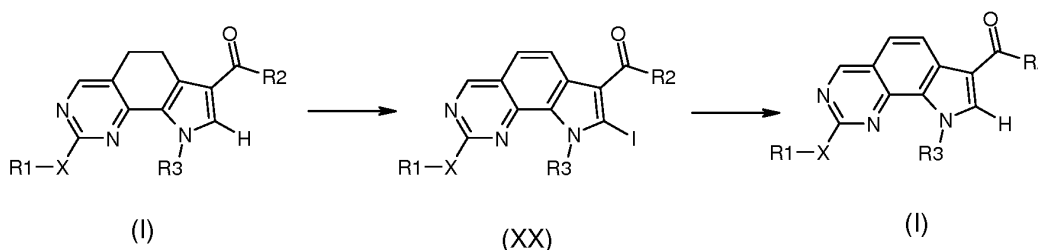


- 25 Conv. 23) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo divalente como $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$, por tratamiento con un agente oxidante, o bajo condiciones de deshidrogenación operativa en presencia de un catalizador de Pd o Pt:



donde X, R1, R2, R3 y R4 son como se define en la fórmula (I).

- 5 Conv. 24) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R4 es hidrógeno y A es un grupo divalente como $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R4 es hidrógeno y A es un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$, mediante en primer lugar conversión al compuesto de fórmula (XX) con un exceso de N-yodosuccinimida, y eliminación posterior de yodo, en presencia de un derivado de paladio:



10

donde X, R1, R2 y R3 son como se define en la fórmula (I) y R4 es hidrógeno.

15

Conv. 25) eliminando cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formando una sal.

15

De acuerdo con la etapa (etapa A) del proceso, un aldehído de fórmula (II) reacciona con un fosforano de fórmula (III) en un disolvente apropiado como por ejemplo, tolueno, xileno, THF o Et_2O a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hasta aproximadamente 12 horas. Preferentemente, la reacción anterior se lleva a cabo en tolueno a reflujo para obtener un compuesto de fórmula (IV).

20

De acuerdo con la etapa (etapa B), un compuesto de fórmula (IV) reacciona con TOSMIC, en presencia de una base como KOH, NaH, $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ en un disolvente apropiado como, por ejemplo, tolueno, THF o Et_2O a una temperatura en el intervalo entre -78°C hasta temperatura ambiente, y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hasta aproximadamente 12 horas. Preferentemente, la reacción anterior se lleva a cabo en presencia de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ en THF a -78°C , para obtener un compuesto de fórmula (V).

25

De acuerdo con la etapa (etapa C), un compuesto de fórmula (V) donde R3 es hidrógeno, R4 es hidrógeno y A es como se define en la fórmula (I) excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$, R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido y R5 es un alquilo opcionalmente sustituido se convierte en el derivado ácido mono-carboxílico (VI), en presencia de una base como KOH, NaOH, LiOH o Na_2CO_3 en un disolvente apropiado como, por ejemplo, H_2O , dioxano o mezclas de los mismos a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta temperatura ambiente, y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hasta aproximadamente 24 horas. Preferentemente, la reacción anterior se lleva a cabo en presencia de LiOH en una mezcla dioxano/ H_2O a temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (VI).

35

De acuerdo con la etapa (etapa Ca), un compuesto de fórmula (VII) reacciona con un compuesto de fórmula (VIII), en presencia de AcONa o etilato sódico en un disolvente apropiado como, por ejemplo H_2O , EtOH o AcOH a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hasta aproximadamente 24 horas. Preferentemente, la reacción anterior se lleva a cabo en presencia de AcONa en H_2O a reflujo para obtener un compuesto de fórmula (VI) donde R3 es hidrógeno, R4 es como se define arriba excepto hidrógeno, y R2 y A son como se define arriba.

40

De acuerdo con la etapa (etapa D) del proceso, un compuesto de fórmula (VI) donde R4 es como se define en la fórmula (I), se puede convertir en un compuesto de fórmula (IX) en presencia de un TFAA o PPA en un disolvente apropiado como TFA, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hasta aproximadamente 8 horas. Preferentemente, la reacción anterior se lleva a cabo en presencia de TFAA en TFA a temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (IX).

45

De acuerdo con la etapa (etapa E) del proceso, un compuesto de fórmula (IX) donde R3 es un átomo de hidrógeno, reacciona con un compuesto de fórmula (X), como se define arriba, donde L es OH, en cuyo caso se pueden emplear las condiciones Mitsunobu, o un grupo que opcionalmente tras la activación puede actuar como un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un tosilato, mesilato o triflato.

5 En el ejemplo anterior, es decir, cuando se emplea un protocolo Mitsunobu, la reacción se puede llevar a cabo usando un azodicarboxilato de dialquilo, tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares, en presencia de una trialkil o triaril fosfina, preferentemente trifenil fosfina en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo.

10 Cuando L es un halógeno o un grupo como tosilato, mesilato o triflato o similares, la conversión se puede completar usando una base apropiada como, por ejemplo, NaH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, DBU, KO-*t*-Bu y similares, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas en el intervalo de 0°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

20 De acuerdo con la etapa (etapa F) del proceso, un compuesto de fórmula (IX) reacciona con un derivado de N,N-dimetilformamida, por ejemplo un derivado de N,N-dimetilformamida tal como N,N-dimetilformamida-di-terc-butilacetil, N,N-dimetilformamida-diisopropilacetil, N,N-dimetilformamida-dimetilacetil, N,N-dimetilformamida-dietilacetil o tris(dimetilamino)metano en un disolvente apropiado como, por ejemplo, DMF o tolueno, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de tris(dimetilamino)metano limpio o en DMF a 90°C para obtener un compuesto de fórmula (XI).

25 De acuerdo con la etapa (etapa G) del proceso, un compuesto de fórmula (XI) reacciona con un derivado de fórmula (XII) donde X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre -NR'-, -O- y -S- donde R' es como se define en la fórmula (I), R1 es como se define en la fórmula (I); para obtener un compuesto de fórmula (I) como se define arriba donde X y R1 son como se define arriba mediante formación del anillo de pirimidina en presencia eventualmente de una base como AcOK, K₂CO₃ o Na₂CO₃ en un disolvente apropiado como, por ejemplo, DMF, EtOH o tolueno, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente y reflujo, y durante un tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de DMF a 120°C. Alternativamente se puede usar irradiación por microondas para el calentamiento.

35 De acuerdo con la conversión (conv. 1) del proceso, el compuesto de fórmula (I) donde R3 es un grupo seleccionado entre metoximetilo o p-metoxibencilo se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) donde R3 es un átomo de hidrógeno por reacción en condiciones ácidas, por ejemplo con AcOH, TFA o HCl o en condiciones básicas, por ejemplo NaOH y en presencia de un disolvente apropiado como MeOH, DCM o dioxano, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente y reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hasta aproximadamente 12 horas.

45 De acuerdo con la conversión (conv. 2) del proceso, un compuesto de fórmula (I), donde R3 es un átomo de hidrógeno, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I), donde R2 es como se define arriba excepto átomo de hidrógeno, por reacción con un compuesto apropiado de fórmula (X) como se define arriba, donde L es OH, en cuyo caso se pueden emplear las condiciones Mitsunobu, o un grupo que opcionalmente tras la activación puede actuar como un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un tosilato, mesilato o triflato.

50 En el ejemplo anterior, es decir, cuando se emplea un protocolo Mitsunobu, la reacción se puede llevar a cabo usando un azodicarboxilato de dialquilo, tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares, en presencia de una trialkil o triaril fosfina, preferentemente trifenil fosfina en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo.

55 Cuando L es un halógeno o un grupo como tosilato, mesilato o triflato o similares, la conversión se puede completar usando una base apropiada como, por ejemplo, NaH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, DBU, KO-*t*-Bu y similares, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas en el intervalo de 0°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

60 De acuerdo con la conversión (conv. 3) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R2 es OR5, donde R5 es un alquilo opcionalmente sustituido, se puede convertir en el correspondiente derivado de ácido carboxílico de fórmula (I) donde R2 es hidroxilo o sus correspondientes sales mediante condiciones de hidrólisis básica o ácida, ampliamente conocidas en la técnica. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de NaOH en dioxano/H₂O a reflujo.

65 De acuerdo con la conversión (conv. 4) del proceso, el compuesto de fórmula (I) donde R2 es hidroxilo o una sal correspondiente, se puede convertir en un derivado de fórmula (I) donde R2 es un grupo NR''R''' o N(OR''')R'' donde

R'' y R''' son como se define en la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo en presencia de un compuesto de fórmula (XIII) o (XIV) como se define arriba en presencia de una base por ejemplo, con DIPEA o TEA, en un disolvente apropiado como DCM, DMF, THF, o dioxano, y en presencia de un agente de condensación apropiado como DCC, EDCI o TBTU; también pueden ser necesarias cantidades catalíticas de PyBOP o HOBt. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de DIPEA y TBTU en DMF a temperatura ambiente.

Alternativamente la misma conversión se puede obtener primero por reacción del compuesto de fórmula (I) donde R2 es hidroxilo o la sal correspondiente con un agente clorante por ejemplo dicloruro de oxalilo o SOCl_2 en un disolvente apropiado, por ejemplo DCM, tolueno, THF, dioxano o DMF, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C para obtener el correspondiente derivado de cloruro. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de SOCl_2 en THF a reflujo.

De acuerdo con la conversión (conv. 5) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R2 es OR5, donde R5 es un alquilo opcionalmente sustituido, reacciona con el compuesto apropiado de fórmula (XIII) o (XIV) como se define arriba, en presencia de una base como NaH, $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ o $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ en un disolvente apropiado, por ejemplo Et_2O , THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo entre -10°C hasta 40°C , y durante un tiempo en el intervalo entre aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 12 horas, para obtener otro compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo de fórmula $-\text{NR}''\text{R}'''$ o $-\text{N}(\text{OR}''')\text{R}''$. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ en THF a 0°C .

De acuerdo con la conversión (conv. 6) del proceso, la sustitución del bromo con la fracción $-\text{NR}''\text{R}'''$ se consiguió por reacción del material de partida con una amina de fórmula (XIII) como se define arriba, en un disolvente apropiado como THF o dioxano, y en la presencia de cantidades catalíticas de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo y una base como $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hasta aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (conv. 7) del proceso, el compuesto de fórmula (I) como se define arriba reacciona con compuesto de la fórmula (XV) como se define arriba, de acuerdo con métodos convencionales. Como ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como DMF, DME, dioxano o CH_3CN y en presencia de un yoduro de arilo opcionalmente sustituido de fórmula (XV) como se define arriba, cantidades catalíticas de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, BINAP o 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil (X-phos) y una base como K_2CO_3 , fosfato potásico o Cs_2CO_3 a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 110°C y durante un tiempo en el intervalo entre 2 hasta aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (conv. 8) del proceso, la desprotección del residuo carboxílico en el ácido correspondiente se puede conseguir usando el procedimiento bien conocido en la técnica en condiciones ácidas por ejemplo con HCl o TFA en un disolvente apropiado, por ejemplo, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 60°C y durante un tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 12 horas.

De acuerdo con la conversión (conv. 9) del proceso, la transformación del residuo ácido en los correspondientes derivados amida $-\text{CONR}''\text{R}'''$, donde R'' y R''' son como se define arriba, se puede obtener por reacción de los derivados de ácido con una amina de la fórmula (XIII) como se define arriba, bajo condiciones ácidas, preferentemente con DIPEA o TEA, en un disolvente apropiado como DCM, DMF, THF o dioxano, y en presencia de un agente de condensación apropiado como DCC, EDCI o TBTU; también pueden ser necesarias cantidades catalíticas de PyBOP o HOBt, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 60°C y durante un tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (conv. 10) del proceso, los compuestos de fórmula (I) donde R1 es yodo y X es un enlace sencillo se pueden preparar mediante los correspondientes compuestos de fórmula (I) donde R1 es hidrógeno y X es $-\text{NH}-$; la reacción llevada a cabo usando iso-amilnitrito y yodometano o yoduro de cesio, en presencia de yodo y CuI en un disolvente apropiado como THF, Et_2O o DME, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 70°C , y durante un tiempo de aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 48 horas.

De acuerdo con la conversión (conv. 11) del proceso, la sustitución del yodo con una arilamina de fórmula R1-NH_2 (XVI) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como DMF, DME o CH_3CN y en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP o Xantphos y una base como K_2CO_3 , fosfato potásico o Cs_2CO_3 a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 110°C y durante un tiempo en el intervalo entre aproximadamente 2 hasta aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (conv. 12) del proceso, la sustitución del yodo con un grupo de fórmula R1 se puede llevar a cabo aprovechando cualquiera de las reacciones de acoplamiento cruzado apropiadas para la formación de los enlaces carbono-carbono. Dichas reacciones, las cuales son bien conocidas en la técnica, implican el acoplamiento con un reactivo organometálico apropiado, como por ejemplo organoboro (reacción de Suzuki), organoestaño (reacción de Stille), organomagnesio (reacción de Kumada), u organocinc (reacción de Negishi) y

similares. La reacción preferida es la reacción de Suzuki donde se usa el derivado arilo o heteroarilborónico apropiado en presencia de un catalizador basado en paladio, tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en un disolvente apropiado como DMF, DCM, MeOH, CH_3CN , o en una mezcla de disolventes, como dimetoxietano y agua, opcionalmente en presencia de una base como sodio, carbonato de cesio o fluoruro de cesio, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C .

De acuerdo con la conversión (conv. 13) del proceso, la transformación del grupo tio en el grupo sulfonilo se puede obtener por reacción con un agente oxidante bien conocido por los expertos en la materia, como por ejemplo, oxona en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, opcionalmente en presencia de agua como co-solvente o ácido m-cloroperbenzoico en presencia de un disolvente apropiado, preferentemente DCM a temperatura ambiente.

De acuerdo con la conversión (conv. 14) del proceso, la sustitución del grupo sulfonilo con un derivado de amino apropiado se lleva a cabo preferentemente con una amina de fórmula $\text{R1-NHR}'$ (XVIa) en presencia de DMF, DME, dioxano, CH_3CN , N-metil-pirrolidona o diglime, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C .

De acuerdo con la conversión (conv. 15) del proceso, la sustitución del grupo sulfonilo se puede obtener fácilmente por reacción con un derivado de alcohol o fenol de fórmula (XVIII). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como K_2CO_3 o Na_2CO_3 , butil litio, $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, NaH o similares, en un disolvente apropiado como DMF o THF, y trabajando a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C .

De acuerdo con la conversión (conv. 16) del proceso, la eliminación del residuo metilo se puede conseguir en presencia de cloruro de trimetilsililo y yoduro sódico. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como CH_3CN , y trabajando a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta aproximadamente reflujo.

De acuerdo con la conversión (conv. 17) del proceso, los compuestos con un grupo trifluorometanosulfonilo se pueden obtener por reacción de los compuestos de fórmula (I) donde X es -O- y R1 es hidrógeno con un agente triflante como anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de trifluorometanosulfonilo o N-fenil-bis(trifluorometanosulfoninida), opcionalmente en presencia de una base como TEA o DIPEA, en un disolvente apropiado como DCM, THF o dioxano a una temperatura en el intervalo entre -78°C hasta temperatura ambiente.

De acuerdo con la conversión (conv. 18) del proceso, la reacción se puede llevar a cabo con un alcohol de fórmula (XVIII), operando en un disolvente apropiado como dioxano, THF, DME, CH_3CN , DMF o DMSO, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta aproximadamente 90°C , opcionalmente en presencia de una base como K_2CO_3 , potasio terc-butóxido o NaH.

Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como tolueno, DMF, DME o CH_3CN , en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (\pm)-BINAP y una base como fosfato potásico o K_2CO_3 o CsCO_3 a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta 100°C .

De acuerdo con la conversión (conv. 19) del proceso, los compuestos de fórmula (I) donde R1 es como se define en la fórmula (I) excepto hidrógeno y X es -NR'- se puede obtener a partir de los correspondientes compuestos trifluorometanosulfonilo con una amina de fórmula $\text{R1-NHR}'$ (XVIa). La reacción se obtiene típicamente operando en un disolvente apropiado como dioxano, THF, DME, CH_3CN , DMF o DMSO, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 90°C , opcionalmente en presencia de una base como K_2CO_3 o TEA.

De acuerdo con la conversión (conv. 20) del proceso, los compuestos de fórmula (I) donde R1 es como se define en la fórmula (I) excepto hidrógeno y X es -S- se puede obtener a partir de los correspondientes compuestos trifluorometanosulfonilo. La conversión se lleva a cabo por reacción con un tiol de fórmula R1-SH (XIX) donde R1 es como se define arriba en un disolvente apropiado como THF, DMF, DCM, MeOH, DME o CH_3CN a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C .

De acuerdo con la conversión (conv. 21) del proceso, los compuestos de fórmula (I) donde R1 es como se define arriba, se pueden obtener mediante el correspondiente trifluorometanosulfonilo. La conversión se lleva a cabo por reacción con derivados de fórmula (XVII), en un disolvente apropiado como DMF, DCM, MeOH, DME o CH_3CN , en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, opcionalmente en presencia de fluoruro de cesio, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C .

De acuerdo con la conversión (conv. 22) del proceso, los compuestos de fórmula (I) donde R1 es un arilo opcionalmente sustituido y X es un enlace sencillo, se pueden obtener mediante 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 (XVIIa) en un disolvente apropiado como DMF, THF, DCM, MeOH, DME o CH_3CN , en presencia de CuTC y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, opcionalmente en presencia de fluoruro de cesio, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo.

5 De acuerdo con la conversión (conv. 23) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde A es $-(CH_2)_2-$ puede sufrir deshidrogenación en presencia de paladio o platino o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) opcionalmente soportados, para obtener el correspondiente derivado aromático de fórmula (I), operando en un disolvente apropiado como tolueno, 1,4-dioxano, clorobenceno, diclorobenceno, a una temperatura en el intervalo entre 90°C hasta reflujo, durante un tiempo variable entre 2 horas hasta 8 horas.

10 De acuerdo con la conversión (conv. 24) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R4 es hidrógeno y A es $-(CH_2)_2-$ puede sufrir con un exceso de N-yodosuccinimida en DMF a temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (XX) el cual se deshalogena posteriormente en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo Tetrakis (treifenilfosfina)Paladio y formiato sódico para obtener el correspondiente derivado aromático de fórmula (I) operando en un disolvente apropiado como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre 90°C hasta reflujo, durante un tiempo variable entre 2 horas hasta 8 horas.

15 De acuerdo con la conversión (conv. 25) del proceso, la desprotección del átomo de nitrógeno de un compuesto de fórmula (I) donde R' es un grupo rotector, se puede conseguir de acuerdo con métodos convencionales permitiendo la hidrólisis selectiva de grupos protectores *terc*-butoxicarbonilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo. Preferentemente esta reacción transcurre bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico u orgánico como ácido clorhídrico, trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente apropiado como DCM, 1,4-dioxano, un alcohol inferior, como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas.

25 De acuerdo con cualquier variante del proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I), el material de partida y cualquier otro reactivo son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con métodos conocidos.

El compuesto de fórmula (II) donde A es $-CH_2-$ y R5 es metilo está disponible comercialmente.

30 El compuesto de fórmula (II) donde A es $-(CH_2)_2-$ y R5 es metilo se puede preparar como se describe en *J. Org. Chem.*, 1998, 63(5), 1668.

El compuesto de fórmula (II) donde A es $-(CH_2)_3-$ y R5 es metilo se puede preparar como se describe en *European Journal of Organic Chemistry*, 2008, 23, 3917.

35 El compuesto de fórmula (II) donde A es $-C(CH_3)_2-CH_2-$ y R5 es metilo se puede preparar como se describe en el documento US5750769.

40 El compuesto de fórmula (II) donde A es $-CH_2-C(CH_3)_2-$ y R5 es metilo se puede preparar como se describe en *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 801.

Los compuestos de fórmula (III) donde R2 es metilo, etilo y *t*-butilo están disponibles comercialmente.

45 El compuesto de fórmula (VII) donde A es $-CH_2CH_2-$ se puede preparar como se describe en el documento US2010/160318.

El compuesto de fórmula (VIII) donde R2 es etoxi y R4 es metilo está disponible comercialmente.

50 Los compuestos de fórmula (X), (XII), (XIII), (XIV), (XVI), (XVIa), (XVII) y (XVIIa) están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar con métodos conocidos.

EJEMPLOS

55 La preparación sintética de varios compuestos de la fórmula (I) de la invención se describe en los ejemplos siguientes.

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

60 Método 1 HPLC/MS analítica

65 El equipo de HPLC consistió en un sistema UPLC Waters Acquity™ equipado con un detector PDA Waters 2996, un detector Waters Acquity ELSD™ y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters mod. SQD, equipado con una fuente de ionización por electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de los datos se realizó mediante los softwares Empower 2 y MassLynx 4.1.

ES 2 602 791 T3

5 El HPLC se realizó a 45°C a a una velocidad de flujo de 0,7 mL/min usando una columna Waters Acquity™ BEH C18, 1,7 micras, 50 x 2,1 mm. La fase móvil A fue ácido trifluoroacético 0,1% en H₂O/CH₃CN (95:5) y la fase móvil B fue H₂O/CH₃CN (5:95); el gradiente fue de 5 a 95% B en 2 minutos después se mantuvo a 95% B 0,1 minutos. El volumen de inyección fue 0,8 microL. El espectrómetro de masas operó en modo de ionización positivo y en negativo, el voltaje capilar se fijó en 3 kV (ES⁺ y ES⁻); el cono fue 30 V (ES⁺ y ES⁻); la temperatura de la fuente fue 120°C; barrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 amu.

Método 2 HPLC/MS analítica

10 El equipo de HPLC consistió en un sistema HT 2795 Waters Alliance™ equipado con un detector PDA Waters 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters mod. ZQ 2000, equipado con una fuente de ionización por electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesado de los datos se realizó mediante los softwares Empower 2 y MassLynx 4.1.

15 El HPLC se realizó a 25°C a a una velocidad de flujo de 1,0 mL/min usando una columna Phenomenex Gemini C18, 3 micras, 50 x 4,6 mm. La fase móvil A fue tampón acetato amónico 5mM pH = 5,2 con CH₃CN (95:5), y la fase móvil B fue H₂O/CH₃CN (5:95); el gradiente fue de 10 a 90% B en 8 minutos después rampa hasta 100% B en 0,1 minutos. El volumen de inyección fue 10 microL. El espectrómetro de masas operó en modo de ionización positivo y en negativo, el voltaje capilar se fijó en 3,5 kV (ES⁺) y 2,8 kV (ES⁻); el voltaje del cono fue 14 V (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la temperatura de la fuente fue 120°C; barrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 amu.

Método 3 HPLC/MS analítica

25 El equipo de HPLC consistió en un sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector PDA Waters 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters mod. ZQ 2000, equipado con una fuente de ionización por electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesado de los datos se realizó mediante los softwares Empower 2 y MassLynx 4.1.

30 El HPLC se realizó a 25°C a a una velocidad de flujo de 1,0 mL/min usando una columna Waters X Terra RP18 3 micras (3,0 x 20 mm). La fase móvil A fue tampón hidróxido amónico 0,05% pH = 10 con CH₃CN (95:5), y la fase móvil B fue H₂O/CH₃CN (5:95); el gradiente fue de 10 a 90% B en 4 minutos después se mantuvo a 90% B 1 minuto. El volumen de inyección fue 10 microL. El espectrómetro de masas operó en modo de ionización positivo y en negativo, el voltaje capilar se fijó en 2,5 kV; la temperatura de la fuente fue 120°C; el cono fue 10 V; barrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 amu.

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

Las condiciones operativas se definen abajo:

40

Método 1 HPLC/MS preparativa

45 El equipo de HPLC consistió en un Sistema Waters FractionLynx™ equipado con un detector PDA Waters 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters mod. ZQ 2000, equipado con una fuente de ionización por electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesado de los datos se realizó mediante los softwares Empower 2 y MassLynx 4.1.

50 El HPLC se realizó a 25°C a una velocidad de flujo de 20 mL/min usando una columna Waters X Terra RP18 10 micras (19 x 250 mm). La fase móvil A fue tampón hidróxido amónico 0,05% pH = 10 con CH₃CN (95:5), y la fase móvil B fue CH₃CN; el gradiente fue de 10 a 90% B en 15 minutos después se mantuvo a 90% B 3 minutos. El volumen de inyección fue 200 microL.

55 El espectrómetro de masas operó en modo de ionización positivo y en negativo, el voltaje capilar se fijó en 2,5 kV; la temperatura de la fuente fue 120°C; el cono fue 10 V; barrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 amu.

Método 2 HPLC/MS preparativa

60 El equipo de HPLC consistió en un Sistema FractionLynx™ equipado con un detector PDA Waters 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters mod. ZQ 2000, equipado con una fuente de ionización por electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesado de los datos se realizó mediante los softwares Empower 2 y MassLynx 4.1.

65 El HPLC se realizó a 25°C a una velocidad de flujo de 20 mL/min usando una columna Waters X Terra RP18 10 micras (19 x 250 mm). La fase móvil A fue TFA 0,1% en H₂O/CH₃CN (95:5), y la fase móvil B fue CH₃CN; el gradiente fue de 10 a 90% B en 15 minutos después se mantuvo a 90% B 3 minutos. El volumen de inyección fue 200 microL.

El espectrómetro de masas operó en modo de ionización positivo y en negativo, el voltaje capilar se fijó en 2,5 kV; la temperatura de la fuente fue 120°C; el cono fue 10 V; barrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 amu.

MS Exacto

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

10 RMN

Los espectros ^1H -RMN se registraron a una temperatura constante de 28°C en un espectrómetro Varian INOVA 400 operando a 400,50 MHz y equipado con un Indirect Detection Probe ($^1\text{H}\{^{15}\text{N}-^{31}\text{P}\}$) de eje z de 5 mm PFG.

- 15 Los desplazamientos químicos se referenciaron respecto a las señales de disolvente residuales (DMSO-d6: 2,50 ppm para ^1H , donde no se especifique de otro modo). Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico (d), multiplicidad (s= singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br. s = singulete ancho, td = triplete de dobletes, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, m = multiplete, spt = septeto), constantes de acoplamiento (J, Hz), y número de protones.

- 20 En los ejemplos de abajo así como a lo largo de la solicitud, las abreviaturas siguientes tienen los significados siguientes. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

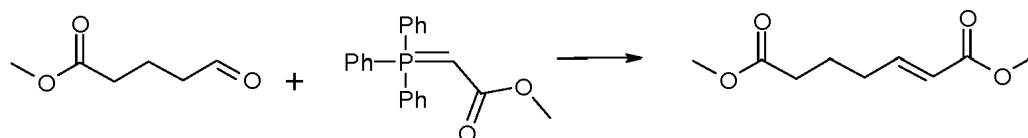
ABREVIATURAS	
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato sódico
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
CH ₃ CN	Acetonitrilo
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
CuTC	Tiofencarboxilato de cobre (I)
CuI	Yoduro de cobre (I)
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDCI	Clorhidrato de <i>N</i> -etil- <i>N,N'</i> -diisopropil carbodiimida
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
HCl	Ácido clorhídrico
HOBt	1 <i>H</i> -benzotriazol-1-ol
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
KH ₂ PO ₄	Dihidrógeno fosfato potásico
KOH	Hidróxido potásico
LiN(TMS) ₂	Litio bis(trimetilsilil)amida
LiOH	Hidróxido de litio
MeOH	Metanol
Na ₂ CO ₃	Carbonato sódico
Na ₂ S ₂ O ₃	Tiosulfato sódico
Na ₂ S ₂ O ₅	Metabisulfito sódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
NaH	Hidruro sódico
NaH ₂ PO ₄	Dihidrógeno fosfato sódico
NaHCO ₃	Hidrógeno carbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis (trifenilfosfina) Paladio
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
PdCl ₂ (dppf)	Cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
PPA	Ácido polifosfórico
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio

SOCl ₂	Cloruro de tionilo
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido del ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TOSMIC	Isocianuro de tosilmétilo
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Preparación A (etapa A)

(2E)-Hept-2-enodioato de dimetilo

5



Una solución de 5-oxopentanoato de metilo (1,9 g, 14,6 mmol) y (carboetoximetileno) trifenilfosforano (5,0 g, 14,9 mmol) en tolueno (50 mL) se llevó a reflujo durante 8 horas. Se eliminó el disolvente bajo vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 2/8) para dar 1,32 g (rendimiento 48%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

10

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,61 - 1,75 (m, 2H), 2,16 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,35 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,87 (dt, J = 15,65, 1,56 Hz, 1H), 6,87 (dt, J = 15,65, 6,94 Hz, 1H)

15

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

(2Z)-5,5-dimetilhept-2-enodioato de dimetilo

20

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 2,63 (dt, J = 7,75, 1,65 Hz, 2H), 3,57 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 5,90 (dt, J = 11,60, 1,65 Hz, 1H), 6,38 (dt, J = 11,60, 7,75 Hz, 1H)

(2E)-5,5-dimetilhept-2-enodioato de dimetilo

25

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (s, 6H), 2,21 (s, 2H), 2,22 - 2,24 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,90 (dt, J = 15,50, 5,85 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 15,50, 7,80 Hz, 1H)

(2E)-hex-2-enodioato de dimetilo

30

(2E)-oct-2-enodioato de dimetilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 - 1,47 (m, 4H), 1,37 - 1,57 (m, 2H), 2,20 (qd, J = 7,05, 1,60 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,88 (dt, J = 15,65, 1,60 Hz, 1H), 6,87 (dt, J = 15,65, 7,05 Hz, 1H)

35

(2E)-oct-2-enodioato de 1-etilo 8-metilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, J = 7,16 Hz, 3H), 1,36 - 1,46 (m, 2H), 1,47 - 1,57 (m, 2H), 2,20 (qd, J = 7,10, 1,46 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 7,14 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,10 (q, J = 7,16 Hz, 2H), 5,86 (dt, J = 15,56, 1,46 Hz, 1H), 6,86 (dt, J = 15,56, 7,10 Hz, 1H)

40

(2E)-5,5-dimetilhept-2-enodioato de 1-etilo 7-metilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (s, 6H), 1,21 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 2,21 (s, 2H), 2,22 (dd, J = 7,87, 1,30 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,11 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 5,88 (dt, J = 15,47, 1,30 Hz, 1H), 6,86 (dt, J = 15,47, 7,87 Hz, 1H)

45

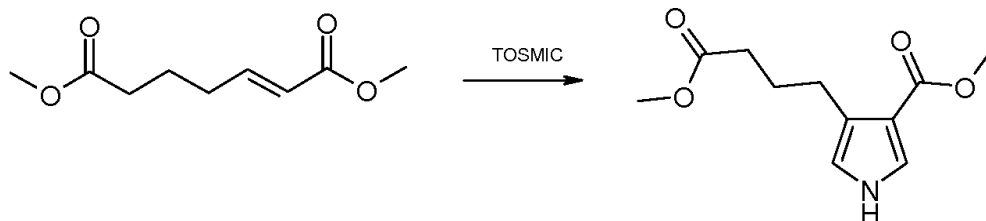
(2E)-hept-2-enodioato de 1-etilo 7-metilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,68 (quin, J = 7,30 Hz, 2H), 2,15 - 2,27 (m, 2H), 2,31 (t, J = 7,30 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,11 (q, J = 7,14 Hz, 2H), 5,85 (dt, J = 15,65, 1,59 Hz, 1H), 6,86 (dt, J = 15,65, 6,94 Hz, 1H)

50

Preparación B (etapa B)

4-(4-Metoxi-4-oxobutil)-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo



5

A una solución 1 M de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ en THF (5,9 mL, 5,9 mmol) enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bajo argón, se añadió por goteo una solución de TOSMIC (1,15 g, 5,9 mmol) en THF (15 mL). Después de 40 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió lentamente una solución de (2E)-hept-2-enodioato de dimetilo (1,1 g, 5,9 mmol) en THF (15 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se agitó la solución durante 10 min y a continuación se retiró el baño de enfriamiento para dejar calentarse la reacción hasta temperatura ambiente. Se evaporó el THF y el residuo se particionó entre H_2O (200 mL) y DCM (200 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM y las fases orgánicas combinadas se anhidrificaron con Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 3/7) para obtener 633 mg (rendimiento: 40%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10

15

^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,77 (quin, $J = 7,45$ Hz, 2H), 2,28 (t, $J = 7,45$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,45$ Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 6,60 (t, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 3,17, 2,20$ Hz, 1H), 11,15 (br.s., 1H)

20

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

4-(4-Metoxi-2,2-dimetil-4-oxobutil)-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo

25

^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (s, 6H), 2,06 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 2,56$ Hz, 1H), 11,21 (br.s., 1H), 11,84 (br.s., 1H)

4-(3-Metoxi-3-oxopropil)-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo

30

^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,52 - 2,58 (m, 2H), 2,83 - 2,90 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,60 (t, $J = 2,25$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 3,17, 2,25$ Hz, 1H), 11,16 (br.s., 1H)

4-(5-metoxi-5-oxopentil)-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo

35

MS calculada: 240,1231; MS encontrada: 240,1226

4-(4-metoxi-2,2-dimetil-4-oxobutil)-1H-pirrolo-3-carboxilato de etilo

40

^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (s, 6H), 1,24 (t, $J = 7,08$ Hz, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,12 (q, $J = 7,08$ Hz, 2H), 6,59 (t, $J = 2,30$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 3,11, 2,30$ Hz, 1H), 11,21 (br.s., 1H)

45

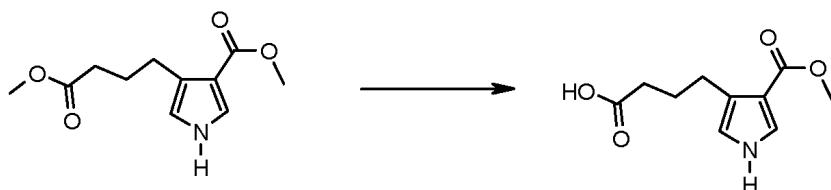
4-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-pirrolo-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 1,70 - 1,83 (m, 2H), 2,28 (t, $J = 7,51$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,51$ Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,13 (q, $J = 7,14$ Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 3,17, 2,20$ Hz, 1H), 11,13 (br.s., 1H)

Preparación C (etapa C)

50

Ácido 4-[4-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-3-il]butanoico



Se suspendió 4-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-pirrol-3-carboxilato (50 mg, 0,220 mmol) en dioxano anhidro (2 mL) y H₂O (0,5 mL) y se añadió LiOH (5,3 mg, 0,220 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se acidificó la solución de reacción con HCl 1N y se añadieron AcOEt (50 mL) y H₂O (20 mL). Se extrajo la fase acuosa con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se anhidrificaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 46 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS calculada: 212,0918; MS encontrada: 212,0917

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74 (quin, J = 7,50 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,60 (t, J = 2,05 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 3,10, 2,05 Hz, 1H), 11,14 (br.s., 1H), 11,93 (br.s., 1H)

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

Ácido 4-[4-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-3-il]-3,3-dimetilbutanoico

MS calculada: 240,1230; MS encontrada: 240,1229

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 (s, 6H), 2,06 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 7,33 (t, J = 2,56 Hz, 1H), 11,21 (br.s., 1H) 11,96 (br.s., 1H)

Ácido 3-[4-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-3-il]propanoico

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,45 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,60 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 3,17, 2,20 Hz, 1H), 11,15 (br.s., 1H), 11,96 (br.s., 1H)

Ácido 5-[4-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-3-il]pentanoico

MS calculada: 248,0893; MS encontrada: 248,0896

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 - 1,56 (m, 4H), 2,20 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,59 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,17, 2,20 Hz, 1H), 11,11 (br.s., 1H) 11,92 (br.s., 1H)

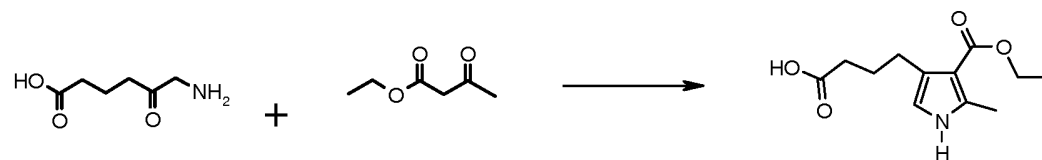
Ácido 4-[4-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-3-il]-3,3-dimetilbutanoico

Ácido 4-[4-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-3-il]butanoico

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 1,74 (quin, J = 7,50 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,17, 2,20 Hz, 1H), 11,12 (br.s., 1H) 11,92 (br.s., 1H).

Preparación D (etapa Ca)

Ácido 4-[4-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirrol-3-il]butanoico



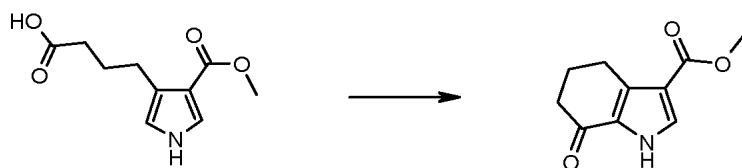
Se disolvió clorhidrato del ácido 6-amino-5-oxohexanoico (9,73 g, 49,8 mmol) en H₂O (35 mL) y se añadieron acetoacetato de etilo (5,51 g, 42,34 mmol) y AcONa (20,3 g, 14,95 mmol) a la solución mencionada anteriormente. Se llevó la solución de reacción a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 0,5N hasta que se alcanzó un pH próximo a 5. Se anhidrificaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 7,15 g (rendimiento: 60%) del compuesto del título como un sólido marrón.

MS calculada: 240,1231; MS encontrada: 240,1225

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,71 (quin, J = 7,50 Hz, 2H), 2,18 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 7,14 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 10,91 (br.s., 1H), 11,90 (br.s., 1H)

Preparación E (etapa D)

7-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo



5 Se disolvió ácido 4-[4-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-3-il]butanoico (500 mg, 2,36 mmol) en TFA (3 mL). Se añadió TFAA (0,329 mL, 2,36 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente a sequedad y se suspendió el residuo en Et₂O (15 mL) y se filtró para dar 320 mg (rendimiento: 64%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

10 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,02 (quin, J = 6,30 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,58 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 12,38 (br.s., 1H)

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

15 5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (s, 6H), 2,30 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,60 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 12,38 (br.s., 1H)

20 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-3-carboxilato de metilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,71 - 2,80 (m, 2H), 2,87 - 2,93 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 12,37 (br.s., 1H)

25 8-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[b]pirrol-3-carboxilato de metilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,81 - 1,89 (m, 2H), 2,59 - 2,65 (m, 2H), 3,06 - 3,15 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,51 (d, J = 3,66 Hz, 1H), 12,01 (br.s., 1H)

30 5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (s, 6H), 1,26 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 12,36 (br.s., 1H)

35 7-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 1,74 (quin, J = 7,50 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,17, 2,20 Hz, 1H), 11,12 (br.s., 1H), 11,92 (br.s., 1H)

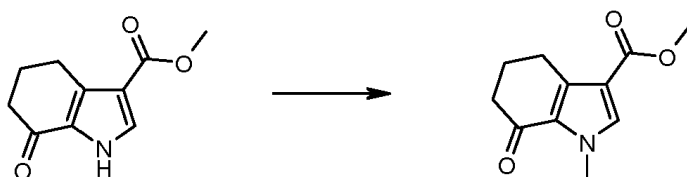
40 2-Metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de etilo

MS calculada: 222,1125; MS encontrada: 222,1136

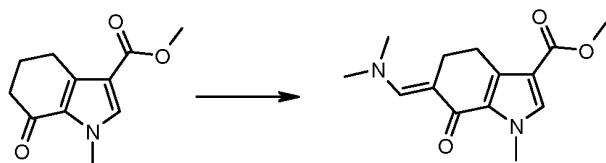
45 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 1,99 (quin, J = 6,30 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,87 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 4,18 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 12,15 (br.s., 1H)

Preparación F (etapa E)

50 1-Metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo



- 5 A una solución de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,55 mmol) en DMF seco (5 mL) se añadieron yoduro de metilo (0,193 mL, 3,10 mmol) y K₂CO₃ (429 mg, 3,10 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió H₂O (100 mL) a continuación y se extrajo el producto con DCM (3 x 30 mL). Las fracciones orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo vacío para dar 305 mg (rendimiento: 95%) como un sólido amarillo pálido.
- ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,95 - 2,03 (m, 2H), 2,40 (t, J = 6,15 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,71 (s, 1H)
- 10 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:
- 1-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-3-carboxilato de metilo
- 15 MS calculada: 194,0812; MS encontrada: 194,0810
- ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,72 - 2,81 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 7,81-7,91 (m, 1H)
- 20 1,5,5-Trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo
- MS calculada: 236,1281; MS encontrada: 236,1281
- ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (s, 6H), 2,30 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,72 (s, 1H)
- 25 1-Metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[b]pirrol-3-carboxilato de metilo
- ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 - 1,74 (m, 4H), 2,53 - 2,62 (m, 2H), 3,13 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,66 (s, 1H)
- 30 1,5,5-Trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de etilo
- MS calculada: 250,1438; MS encontrada: 250,1444
- 35 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (s, 6H), 1,26 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H)
- 1-Metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de etilo
- 40 MS calculada: 222,1125; MS encontrada: 222,1134
- ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (t, J = 7,16 Hz, 3H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,40 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,16 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H)
- 45 1-(Metoximetil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de etilo
- MS calculada: 266,1387; MS encontrada: 266,1376
- ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J = 7,12 Hz, 3H), 1,92 - 2,03 (m, 2H), 2,39 - 2,45 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,16 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 4,22 (q, J = 7,12 Hz, 2H), 5,75 (s, 2H)
- 50 1,2-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de etilo
- MS calculada: 236,1281; MS encontrada: 236,1283
- 55 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 1,95 (quin, J = 6,25 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,90 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,20 (q, J = 7,08 Hz, 2H)
- 60 Preparación G (etapa F)
- (6E)-6-[(Dimetilamino)metiliden]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo



5 Se trató 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato (288 mg, 1,39 mmol) con tris(dimetilamino)metano (2,4 mL, 13,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 10 h. Se eliminaron los volátiles bajo presión reducida y se utilizó el residuo sin ninguna purificación adicional.

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

10 (6E)-5,5-dimetil-6-[(metilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato de metilo

MS calculada: 263,1390; MS encontrada: 263,1384

15 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (s, 6H), 2,74 (s, 2H), 2,97 (d, J = 5,05 Hz, 3H), 3,64-3,73 (m, 3H), 6,91 (d, J = 12,30 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 9,58 (dd, J = 12,30, 5,05 Hz, 1H), 12,00 (br.s., 1H)

(7E)-7-[(Dimetilamino)metiliden]-1-metil-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[b]pirrol-3-carboxilato de metilo

MS calculada: 277,1547; MS encontrada: 277,1554

20 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76 (quin, J = 6,80 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 3,07 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,51 (s, 1H)

25 (6E)-6-[(Dimetilamino)metiliden]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 2,76 - 2,89 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (q, J = 7,14 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,53 (s, 1H)

30 (6E)-6-[(Dimetilamino)metiliden]-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato de etilo

MS calculada: 277,1547; MS encontrada: 277,1544

35 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,77 - 2,83 (m, 2H), 2,85 - 2,91 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 4,16 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 11,86 (br.s., 1H)

(6E)-6-[(Dimetilamino)metiliden]-1-(metoximetil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato de etilo

(6E)-6-[(Dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato de metilo

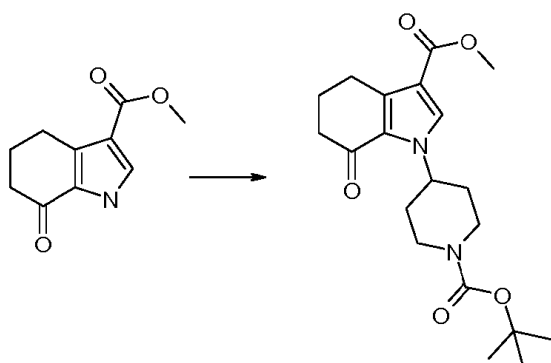
40 LC/MS (254 nm) método 2 HPLC tr 4,5 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80-2,84 (m, 2H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 12,06 (br.s., 1H)

45 (6E)-1-[1(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-6-[(dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato de metilo

Preparación H (etapa E)

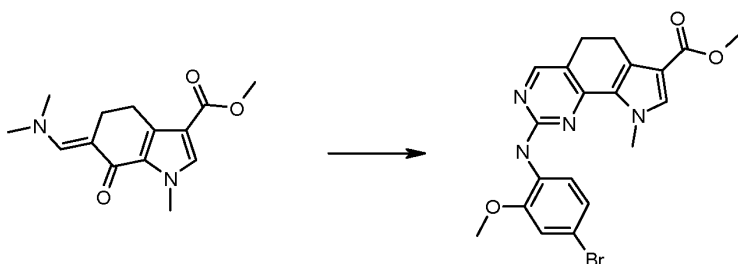
50 1-[1(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato de metilo



Se añadió di terc-butil-diazadicarboxilato (DTAD) (120 mg, 0,52 mmol) a una mezcla de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,52 mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg, 0,52 mmol) y trifetilfosfina (136 mg, 0,52 mmol) en THF anhidro (5 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 h. HPLC/MS sugirió una conversión del 40% y un 60% de los productos de partida remanentes. Se añadieron reactivos, trifetilfosfina (136 mg, 0,52 mmol) y DTAD (120 mg, 0,52 mmol), y se agitó la mezcla durante 4 horas. HPLC/MS mostró una conversión del 80% y un 20% de los productos de partida remanentes. Se volvieron a añadir los reactivos TPP (136 mg, 0,52 mmol) y DTAD (120 mg, 0,52 mmol) y se agitó la solución durante 4 horas adicionales. Se eliminaron los volátiles bajo vacío y se purificó el crudo sólido mediante cromatografía flash en gel de sílice (hexano/AcOEt 7/3) para obtener 140 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 1 (etapa G)

2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrololo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH, R2 = -O-metilo, R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-]



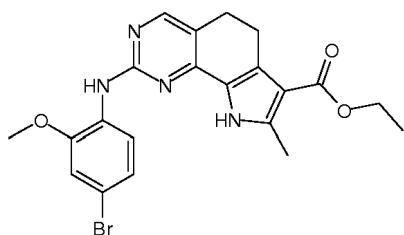
Se añadió *N*-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-guanidina (340 mg, 1,39 mmol) a una suspensión de (6E)-6-[(dimetilamino)metiliden]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxilato de metilo (365 mg, 1,39 mmol) en DMF (5 mL). Se agitó la mezcla a 120 °C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 4/6) para obtener 306 mg (rendimiento: 50%) del compuesto del título como un sólido naranja pálido.

MS calculada: 443,0714; MS encontrada: 443,0704

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,76 (t, J = 7,81 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,81 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,12 (dd, J = 8,60, 2,20 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 0,49 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H)

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

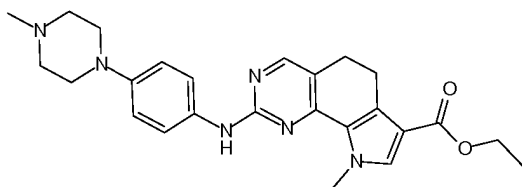
2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirrololo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH, R2 = -O-etilo, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-]



MS calculada: 457,087; MS encontrada: 457,0868

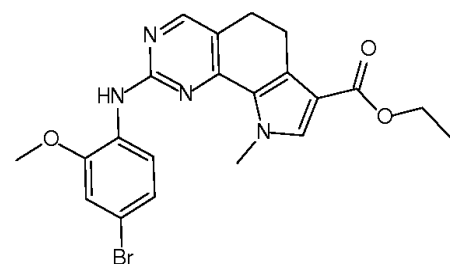
- 5 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 2,51 (br.s., 3H), 2,75 - 2,83 (m, 2H), 2,91 - 2,98 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 8,65, 2,20 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,65 Hz, 1H), 12,07 (s, 1H).

- 10 9-Metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, X = -NH, R2 = -O-etilo, R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-]



MS calculada: 447,2503; MS encontrada: 447,2485

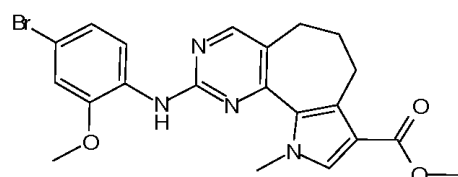
- 15 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,42 - 2,47 (m, 4H), 2,70 - 2,77 (m, 2H), 2,89 - 2,95 (m, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 6,84-6,90 (m, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,97 (s, 1H)
- 20 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH, R2 = -O-etilo, R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-]



25 MS calculada: 457,0870; MS encontrada: 457,0876

- 30 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 2,71 - 2,83 (m, 2H), 2,89 - 2,98 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,20 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 8,60, 2,20 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H)

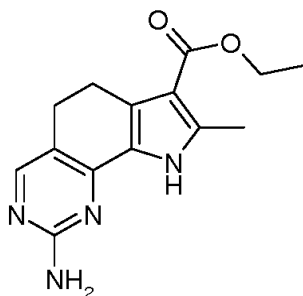
2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-8-carboxilato de metilo [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -O-metilo, R3 = metilo, R4 = H, A = (CH₂)₃-]



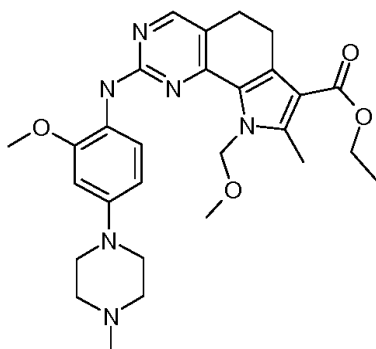
35 MS calculada: 457,0870; MS encontrada: 457,0851

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,92 - 2,07 (m, 2H), 2,91 (t, J = 7,08 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,13 (dd, J = 8,61, 2,20 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,93-8,08 (m, 2H), 8,30 (s, 1H)

- 5 2-Amino-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirroló[3,2-h]quinazolín-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = H, X = -NH-, R2 = -O-etilo, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-]



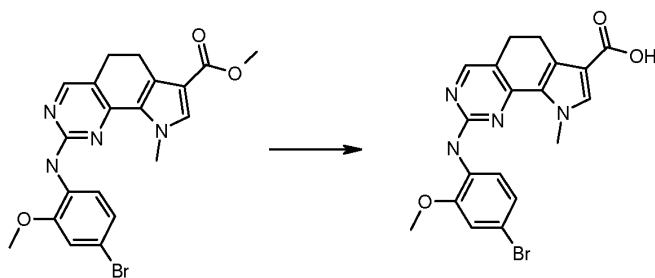
- 10 9-(Metoximetil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirroló[3,2-h]quinazolín-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, X = -NH-, R2 = -O-etilo, R3 = metoximetilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-]



- 15 Ejemplo 2 (conv. 3)

Ácido 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirroló[3,2-h]quinazolín-7-carboxílico [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -OH, R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-]

20



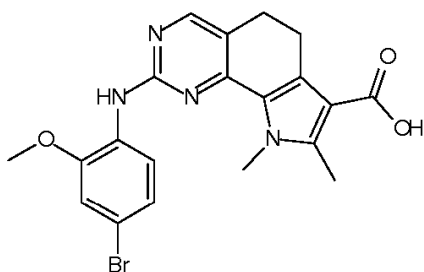
- 25 Se suspendió 2-[(4-Bromo-2-metoxifenil)amino]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirroló[3,2-h]quinazolín-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0,68 mmol) en dioxano (10 mL) y se trató con una solución de NaOH 2N (5,1 mL, 10,2 mmol) a temperatura de reflujo durante 3 h. Se añadió H₂O (50 mL) y se acidificó la solución con HCl 2N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar 211 mg (72% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

30 MS calculada: 429,0557; MS encontrada: 429,0566

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,73 (t, J = 7,93 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,93 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,12 (dd, J = 8,67, 2,20 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 12,00 (br.s., 1H)

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

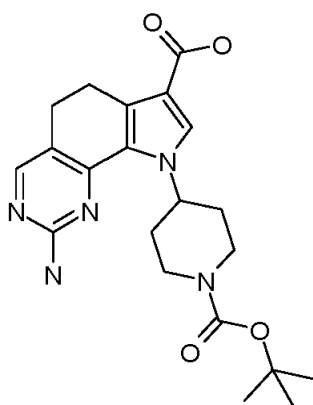
- 5 Ácido 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -OH, R3 = metilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-]



10 MS calculada: 443,0714; MS encontrada: 443,0703

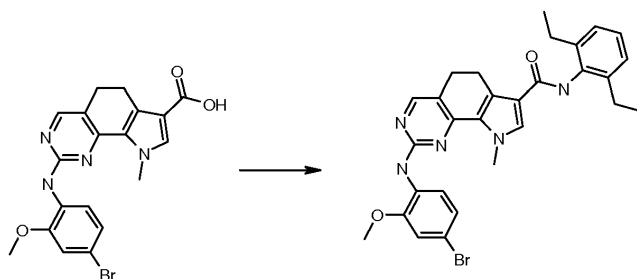
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,53 (s, 3H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 2,87 - 2,97 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,12 (dd, J = 8,54, 2,20 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 12,02 (br.s., 1H)

- 15 Ácido 2-amino-9-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = H, X = -NH-, R2 = -OH, R3 = 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-]



- 20 Ejemplo 3 (conv. 4)

2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-] (comp 8)



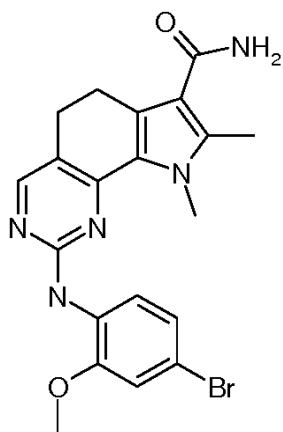
- 25 Se suspendió ácido 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico (206 mg, 0,48 mmol) en THF seco (10 mL) y se añadió SOCl₂ (0,7 mL, 9,6 mmol) bajo argón. Se llevó la reacción a reflujo durante 2 h y a continuación se eliminaron todos los volátiles bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en DCM seco (10 mL), se añadieron a continuación DIPEA (0,43 mL, 2,4 mmol) y 2,6-dietilamina (143 mg, 0,96 mmol) y se llevó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se añadió DCM (100 mL) y se extrajo la fase orgánica con H₂O (3 x 25 mL). Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 190 mg (rendimiento: 70%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.
- 30

MS calculada: 550,1656; MS encontrada: 550,1655

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,72 - 2,79 (m, 2H), 2,95 - 3,02 (m, 2H), 3,89 (s, 4H), 4,08 (s, 3H), 7,08 - 7,16 (m, 3H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

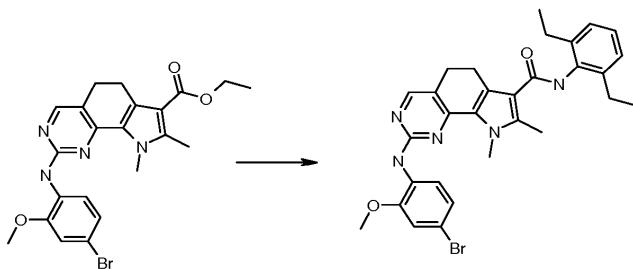
De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

10 2-[(4-Bromo-2-metoxifenil)amino]-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -NH₂, R3 = metilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-]



15 Ejemplo 4 (conv. 5)

20 2-[(4-Bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-] (comp 2)



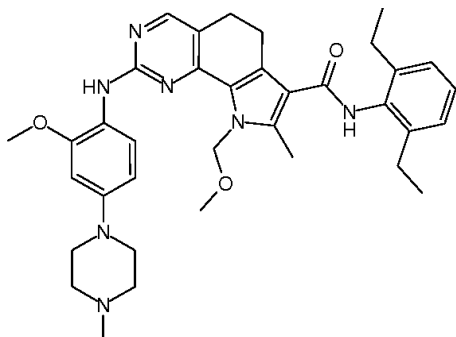
25 Se añadió a 0 °C por goteo una solución de LiN(TMS)₂ 1M en THF (4,02 mL, 4,02 mmol) a una solución de 2,6-dietilamina (300 mg, 2,01 mmol) en THF seco (10 mL). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 minutos y a continuación se añadió por goteo 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo (0,315 g, 0,67 mmol) en THF seco (10 mL). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió H₂O (20 mL) y se extrajo la mezcla con AcOEt (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt/ciclohexano 1/1) para obtener 355 mg (rendimiento 92%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS calculada: 574,1812; MS encontrada: 574,1818

35 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,58 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 2,85 - 2,94 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,10 - 7,16 (m, 3H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H)

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

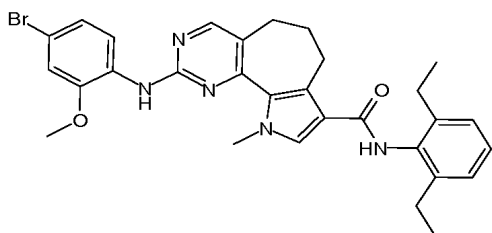
N-(2,6-dietilfenil)-9-(metoximetil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirroló[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metoximetilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-] (comp 1)



5

MS calculada: 624,3657; MS encontrada: 624,3660

2-[(4-Bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirroló[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-8-carboxamida [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -(CH₂)₃-] (comp 15)



15 MS calculada: 574,1812; MS encontrada: 574,1797

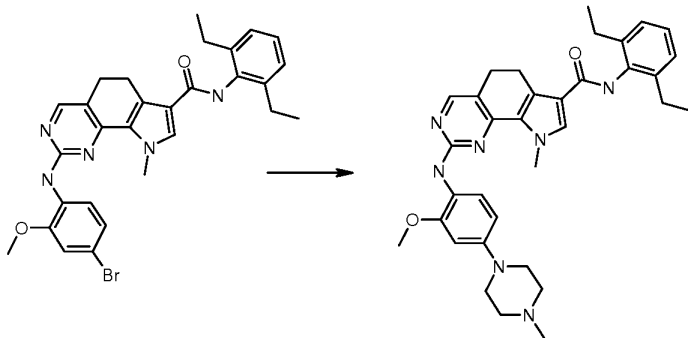
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 1,94 - 2,05 (m, 2H), 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,92 (t, J = 7,14 hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,09 - 7,20 (m, 4H), 7,21 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,05 (s, 1H)

20

Ejemplo 5 (conv 6)

N-(2,6-dietilfenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirroló[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-] (comp 9)

25



30

Se cargaron en un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,010 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (10 mg, 0,025 mmol) y 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirroló[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida (100 mg, 0,178 mmol) en THF seco (5 mL). Se evacuó el matraz y se rellenoó con argón. Se añadieron una solución de LiN(TMS)₂ (1M en THF, 1,39 mL) y N-metilpiperazina (0,058 mL, 0,522 mmol) y se calentó la mezcla a 85°C durante 0,5 h. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a sequedad. El crudo sólido se purificó

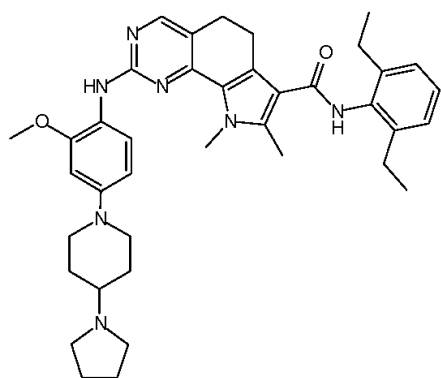
mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5) para obtener 72 mg (rendimiento 70%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS calculada: 580,3395; MS encontrada: 580,3393

5 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 2,25 (br.s., 3H), 2,54 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,69 - 2,76 (m, 2H), 2,91 - 2,99 (m, 2H), 3,05-3,19 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 8,67, 2,56 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H)

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

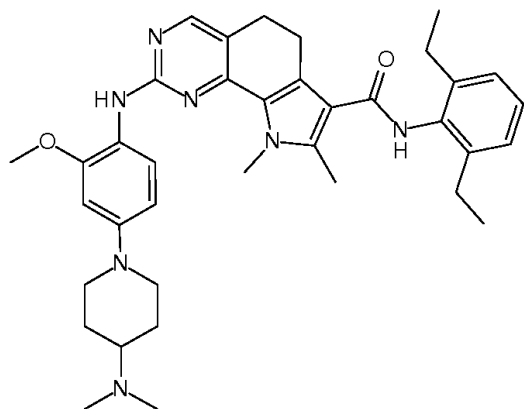
15 N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)]piperidin-1-il]fenil)amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)]piperidin-1-il]fenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-] (comp 3)



20 MS calculada: 684,4021; MS encontrada: 684,4026

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 1,47 - 1,61 (m, 2H), 1,64 - 1,76 (m, 4H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,52 - 2,63 (m, 8H), 2,64 - 2,75 (m, 4H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 3,26 - 3,29 (m, 1H), 3,54 - 3,65 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 8,65, 2,50 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,65 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H)

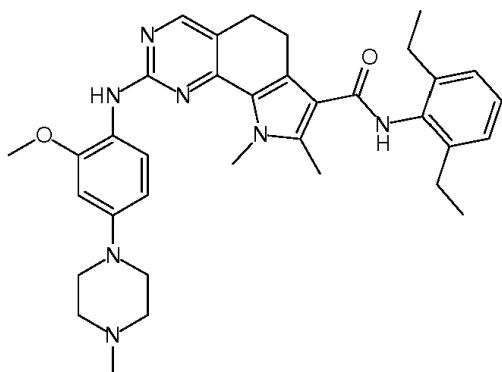
30 N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-] (comp 4)



MS calculada: 622,3864; MS encontrada: 622,3868

35 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 1,44 - 1,60 (m, 2H), 1,68 - 1,90 (m, 2H), 2,23 (br.s., 6H), 2,42 (s, 3H), 2,58 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 2,69 - 2,75 (m, 2H), 2,83 - 2,93 (m, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 8,70, 2,50 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 7,06 - 7,16 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H)

N-(2,6-dietilfenil)-2-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-] (comp 5)



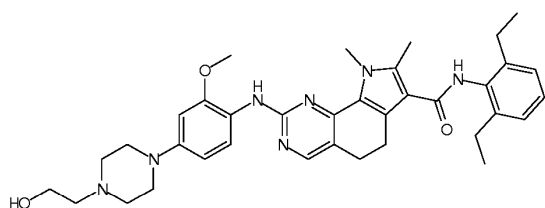
5

MS calculada: 594,3551; MS encontrada: 594,3554

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,58 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,68 - 2,79 (m, 2H), 2,84 - 2,91 (m, 2H), 3,07 - 3,17 (m, 4H), 3,82 (s, 3H) 3,99 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 8,80, 2,45 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,06 - 7,17 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 1H) 7,62 (s, 1H) 7,77 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H) 8,82 (s, 1H)

N-(2,6-dietilfenil)-2-([4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-] (comp 5)

15

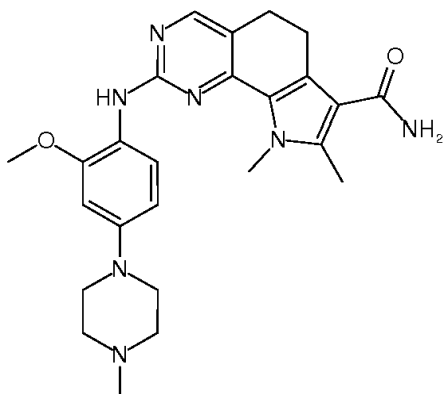


20 MS calculada: 624,3657; MS encontrada: 624,3643

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,44 - 2,49 (m, 6H), 2,58 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,06 - 3,20 (m, 4H), 3,49 - 3,61 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,41 (br.s., 1H), 6,48 (dd, J = 8,70, 2,35 Hz, 1H) 6,63 (d, J = 2,35 Hz, 1H) 7,04 - 7,16 (m, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,82 (s, 1H)

25

2-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, X = -NH-, R2 = -NH₂, R3 = metilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-] (comp 7)



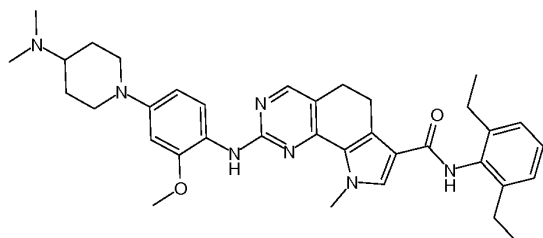
30

MS calculada: 462,2612; MS encontrada: 462,2595

ES 2 602 791 T3

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,22 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,43 - 2,47 (m, 4H), 2,61 - 2,69 (m, 2H), 2,73 - 2,81 (m, 2H) 3,06 - 3,13 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,47 (dd, J = 8,70, 2,56 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 6,89 (br.s., 2H), 7,58 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H)

5 N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-] (comp 10)

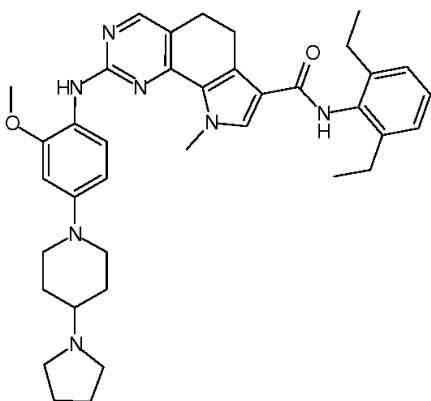


10

MS calculada: 608,3708; MS encontrada: 608,3712

15 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 1,41-1,61 (m, 2H), 1,77-1,92 (m, 2H), 2,17-2,32 (m, 7H), 2,54 (q, J = 7,57 Hz, 46H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 8,80, 2,56 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 7,05-7,16 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H)

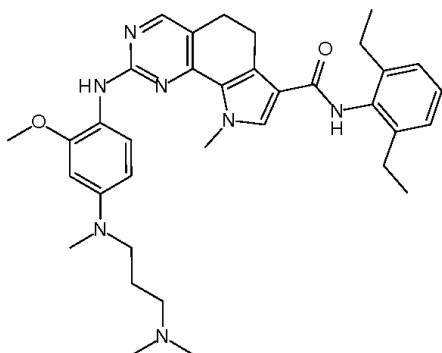
20 N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-] (comp 11)



25 MS calculada: 634,3864; MS encontrada: 634,3874

30 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 1,45 - 1,60 (m, 2H), 1,64 - 1,74 (m, 4H), 1,87 - 1,99 (m, 2H), 2,04 - 2,16 (m, 1H), 2,54 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,65 - 2,81 (m, 4H), 2,90 - 3,03 (m, 2H), 3,50 - 3,66 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 8,70, 2,50 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 7,04 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 7,29 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H)

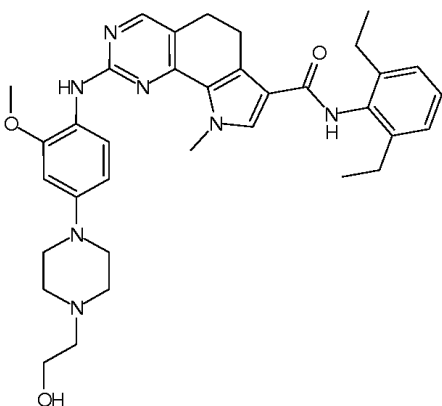
35 N-(2,6-dietilfenil)-2-([4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-2-metoxifenil]amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-] (comp 12)



MS calculada: 596,3708; MS encontrada: 596,3782

- 5 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (t, J = 7,51 Hz, 6H), 1,64 (quin, J = 6,80 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,24 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 2,54 (q, J = 7,51 Hz, 4H), 2,65 - 2,75 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,90 - 2,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,27 (dd, J = 8,80, 2,50 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,02 (s, 1H)

- 10 N-(2,6-dietilfenil)-2-([4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil)amino-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-] (comp 13)

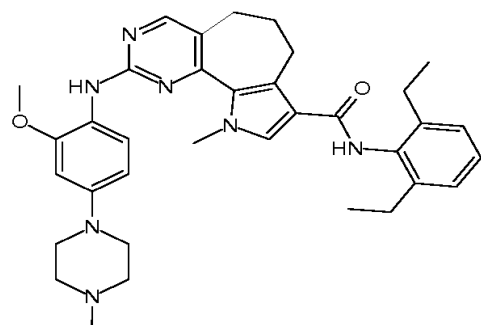


15

MS calculada: 610,3500; MS encontrada: 610,3498

- 20 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (t, J = 7,51 Hz, 6H), 2,45 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 2,52 - 2,61 (m, 8H), 2,68 - 2,76 (m, 2H), 2,91 - 3,00 (m, 2H), 3,09 - 3,16 (m, 4H), 3,54 (q, J = 6,10 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,37 - 4,45 (m, 1H), 6,48 (dd, J = 8,79, 2,44 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H)

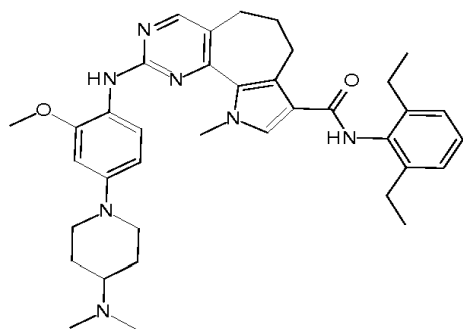
- 25 N-(2,6-dietilfenil)-2-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrol[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-8-carboxamida [(I), R1 = 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, X = -NH-, R2 = -N-(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -(CH₂)₃-] (comp 16)



MS calculada: 594,3551; MS encontrada: 594,3524

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 1,89 - 2,03 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,43 - 2,48 (m, 4H), 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,91 (t, J = 7,14 Hz, 2H), 3,09 - 3,15 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 8,70, 2,50 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,01 (s, 1H)

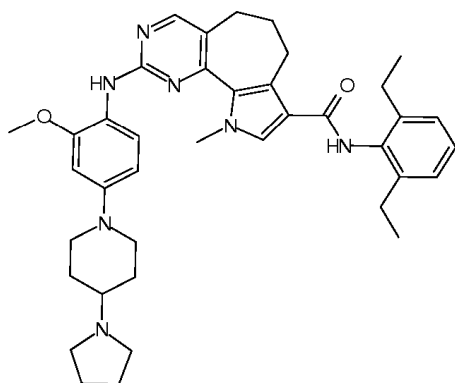
N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrol[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-8-carboxamida [(I), R1 = 4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -N(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -(CH₂)₃-] (comp 17)



MS calculada: 622,3864; MS encontrada: 622,3876

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 1,42 - 1,58 (m, 2H), 1,76 - 1,89 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 2,13 - 2,19 (m, 1H), 2,18 - 2,23 (m, 6H), 2,43 - 2,48 (m, 2H), 2,55 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,60 - 2,70 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,08 Hz, 2H), 3,62 - 3,72 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 8,75, 2,44 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,05 - 7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,24 (m, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,01 (s, 1H)

N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrol[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-8-carboxamida [(I), R1 = 2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenilo, X = -NH-, R2 = -N(2,6-dietilfenilo), R3 = metilo, R4 = H, A = -(CH₂)₃-] (comp 18)

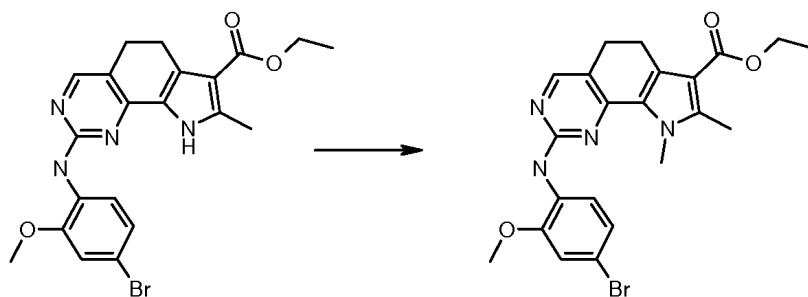


MS calculada: 648,4021; MS encontrada: 648,4023

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J = 7,57 Hz, 6H), 1,42 - 1,59 (m, 2H), 1,63 - 1,76 (m, 4H), 1,83 - 2,04 (m, 4H), 2,04 - 2,18 (m, 1H), 2,42 - 2,50 (m, 6H), 2,54 (q, J = 7,57 Hz, 4H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,14, 2H), 3,51 - 3,65 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 8,85, 2,50 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,03 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,01 (s, 1H)

Ejemplo 6 (conv 2)

2-[(4-Bromo-2-metoxifenil)-amino]-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = -O-etilo, R3 = metilo, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-]



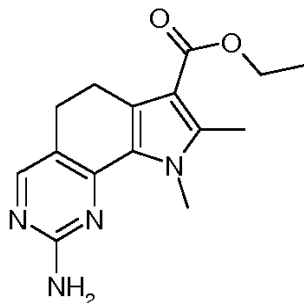
Se añadió Cs_2CO_3 (73 mg, 0,22 mmol) junto con yoduro de metilo (0,007 mL, 0,11 mmol) a una solución de 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo (50 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 mL). Se agitó la mezcla durante 8 h a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente bajo vacío, a continuación, se añadió DCM (10 mL) y se lavó la fase orgánica con agua (2 x 15 mL). La fracción orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 4/6) proveyó 40 mg (rendimiento: 80%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

MS calculada: 471,1027; MS encontrada: 471,1031

^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,20 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H)

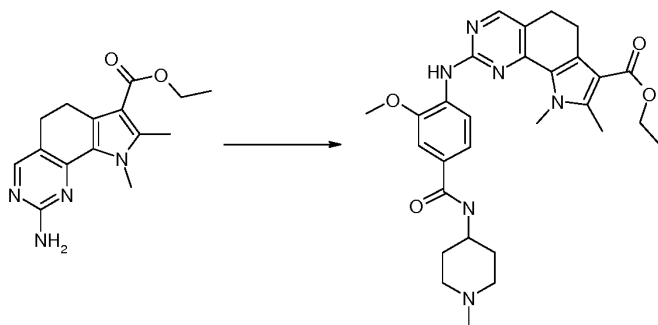
De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

2-amino-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = -H, X = -NH-, R2 = -O-etilo, R3 = metilo, R4 = metilo, A = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$]



Ejemplo 7 (conv 7)

2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato [(I), R1 = 2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenilo, X = -NH-, R2 = -O-etilo, R3 = metilo, R4 = metilo, A = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$]



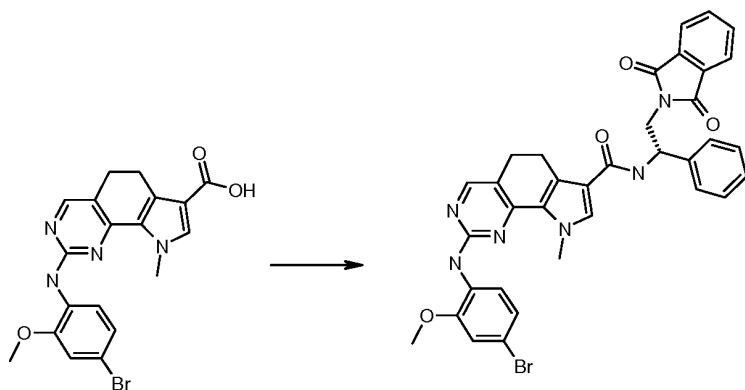
Se añadió 4-yodo-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-il)benzamida (112 mg, 0,254 mmol) y Cs_2CO_3 (92 mg, 0,280 mmol) a una solución de 2-amino-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo (87 mg, 0,280

mmol) en dioxano (2 mL), se evacuó el matraz y se rellenó con argón. Se cargaron Pd₂(dba)₃ (4,7 mg, 0,005 mmol) y Xantphos (6,5 mg, 0,011 mmol) y se calentó la mezcla a 80 °C bajo argón durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción, se suspendió en H₂O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se anhidrificó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, el crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 9/2) para proporcionar 100 mg (rendimiento: 70%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J = 7,00 Hz, 3H), 1,54 - 1,67 (m, 2H), 1,72 - 1,83 (m, 2H), 1,91 - 2,08 (m, 2H), 2,20 (br.s., 3H), 2,55 (s, 3H), 2,70 - 2,76 (m, 2H), 2,77 - 2,86 (m, 2H), 2,89 - 2,98 (m, 2H), 3,69 - 3,81 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,00 Hz, 2H), 7,40 - 7,54 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,24 Hz, 1H)

Ejemplo 8 (conv 4)

- 15 2-[(4-Bromo-2-metoxifenil)amino]-N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-feniletil]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = 4-bromo-2-metoxifenilo, X = -NH-, R2 = N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-feniletil], R3 = metilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-] (comp 14)

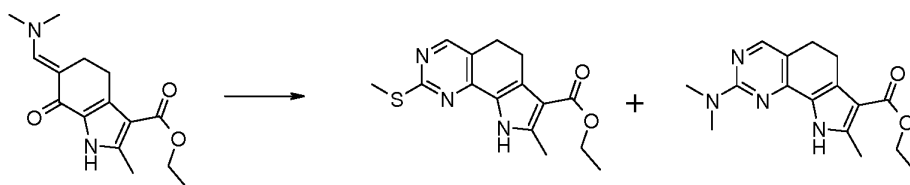


- 20 Se trató ácido 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico en DMF seco (5,0 mL), con DIPEA (0,056 mL, 0,033 mmol) y TBTU (65 mg, 0,200 mmol). A continuación, se trató la mezcla con 2-[(2S)-2-amino-2-feniletil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3 mg, 0,011 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la reacción con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 35 mg (rendimiento: 45%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS calculada: 677,1507; MS encontrada: 677,1521

Ejemplo 9 (etapa G)

- 30 8-Metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -O-etilo, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-] y 2-(dimetilamino)-8-metilo-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = metilo, X = -N(Me)-, R2 = -O-etilo, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-]



- 35 Se añadieron 1,41 g (14,4 mmol) de acetato potásico anhidro y 4,0 g (14,4 mmol) de sulfato de metilisotiurea a una solución de (6E)-6-[(dimetilamino)metiliden]-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de etilo 2 g (7,22 mmol) en 20 mL de DMF anhidro. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano 4:6) para dar como compuesto mayoritario 0,8 g de 8-Metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo (40%)

LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 5,79 min.

45

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (t, J = 7,05 Hz, 3H) 2,52 (s, 3H), 2,82 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 4,18 (q, J = 7,05 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 12,13 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculada para C₁₅H₁₈N₃O₂S [M+H]⁺ 304,1114 encontrada 304,1120;

y como producto minoritario 0,2 g de 2-(dimetilamino)-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo (10%).

LC/MS (254 nm) método HPLC 2 Tr 5,44 min.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,70 (t, J = 7,88 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,88 Hz, 2H), 3,13 (s, 6H), 4,18 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 11,78 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculada para C₁₆H₂₁N₄O [M+H]⁺ 301,1659 encontrada 301,1655.

Aplicando el mismo método se preparó el siguiente compuesto:

2-(Metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -O-metilo, R3 = R4 = H, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-]

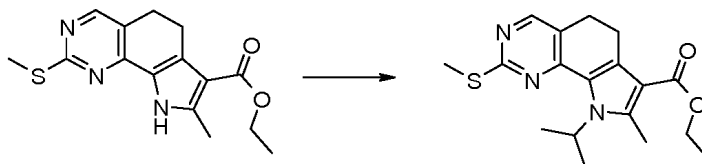
LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 5,02 min.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2,53 (s, 3H), 2,86 (t, J = 8,06 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 8,06 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 7,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 12,42 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculada para C₁₃H₁₄N₃O₂S [M+H]⁺ 276,0801 encontrada 276,0799.

Ejemplo 10 (conv 2)

8-Metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = O-etilo, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH₂CH₂-]



Se añadieron Cs₂CO₃ (160 mg, 0,495 mmol) y 2-yodo-propano (0,08 mL, 0,825 mmol) a una solución de 8-metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 mmol) en DMF seco (2 mL). Se agitó la reacción a 80 °C durante 8 h. El análisis por HPLC/MS mostró una conversión del 50%, con lo que se añadió una cantidad adicional de reactivos en el matraz y se agitó a la misma temperatura durante 8 h más. Se vertió la mezcla en H₂O (100 mL) y se extrajo el producto con AcOEt (3 x 30 mL). Las fracciones orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. Se purificó el crudo sólido mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 1/9) para rendir 75 mg (rendimiento: 66%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

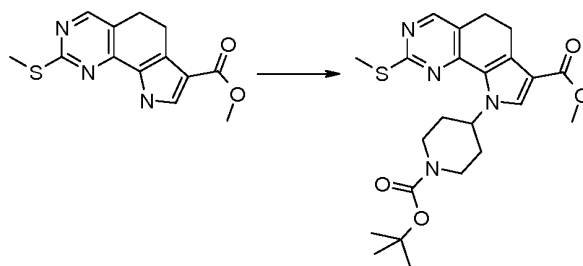
LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 7,34 min.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 7,14 Hz, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,70-2,74 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 2H), 4,20 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 5,90 (br.s., 1H), 8,28 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculada para C₁₈H₂₄N₃O₂S [M+H]⁺ 346,1584 encontrada 346,1595.

Ejemplo 11 (conv 2)

9-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = O-metilo, R3 = 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, R4 = H, A = -CH₂CH₂-]



5 A una mezcla de 2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo (60 mg, 0,218 mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (88 mg, 0,436 mmol), y trifenilfosfina (120 mg, 0,436 mmol) en THF anhidro (5 mL) a temperatura ambiente, se añadió diazadicarboxilato de di *tert*-butilo (DTAD) (100 mg, 0,436 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. HPLC/MS indicaba una conversión del 30% y un 70% de los productos de partida remanentes, se añadieron reactivos, trifenilfosfina (120 mg, 0,436 mmol) y DTAD (100 mg, 0,436 mmol) en 5 mL de THF y se agitó la mezcla durante 6 horas. HPLC/MS indicó una conversión del 70% y un 30% de los productos de partida remanentes. Se volvieron a añadir los reactivos trifenilfosfina (120 mg, 0,436 mmol) y DTAD (100 mg, 0,436 mmol) en 5 mL de THF y se agitó la solución adicionalmente durante 18 horas. Se eliminaron los volátiles bajo vacío, el crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (hexano/AcOEt 7/3) para proporcionar 69 mg (70% rendimiento) del compuesto del título.

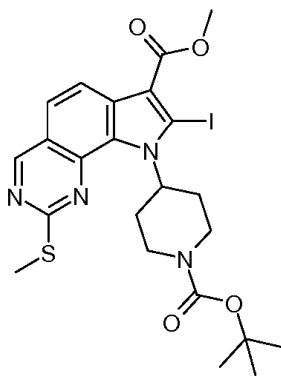
10 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 8,10 min.

15

Aplicando el mismo método se preparó el siguiente compuesto:

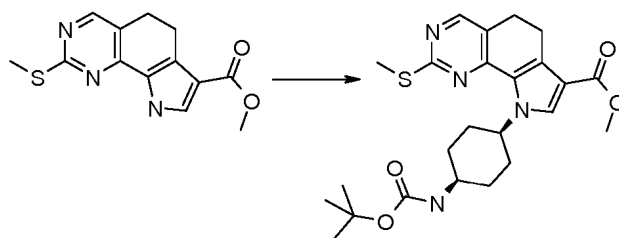
9-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-8-yodo-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = O-etilo, R3 = 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, R4 = I, A = -CH=CH-]

20



Ejemplo 12 (conv 2)

25 9-{*cis*-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = O-metilo, R3 = *cis*-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo, R4 = H, A = -CH₂-CH₂-]



30 Se añadieron *trans-tert*-butil-4-hidroxiciclohexilcarbamato (156 mg, 0,727 mmol), Ph₃P (190 mg, 0,727 mmol) y DEAD (113 μL, 0,727 mmol) a una solución de 2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0,363 mmol) en THF (5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas,

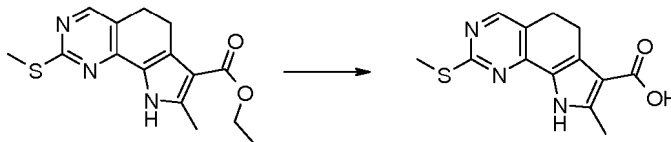
HPLC/MS sugirió un 80% de material de partida sin reaccionar y un 20% del producto deseado, se añadieron entonces 190 mg de Ph₃P y 113 µL de DEAD. Después de 5 h, se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria para dar un aceite viscoso de color naranja. Se aisló una mezcla de productos de partida (60%) y el producto deseado (40%) mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt/hexano 20:80. Se disolvió la mezcla en THF (5 mL) y se trató de nuevo con *trans-terc*-butil-4-hidroxyciclohexilcarbamato (156 mg, 0,727 mmol), Ph₃P (190 mg, 0,727 mmol), DEAD (113 µL, 0,727 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. HPLC/MS sugirió material de partida sin reaccionar (40%) y producto deseado (60%), se añadieron entonces 95 mg adicionales de Ph₃P y 56 µL de DEAD, y se agitó durante 4 h. La reacción necesitó cinco adiciones de nuevos reactivos antes de completarse. Se eliminaron los volátiles bajo vacío y se purificó el crudo mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 8/2) para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (160 mg 93% de rendimiento).

LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 8,11 min.

15 Ejemplo 13 (conv 3)

Ácido 8-metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = OH, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH₂-CH₂-]

20



Se suspendió 8-metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato (110 mg, 0,36 mmol) en dioxano (10 mL) y se trató con una solución de NaOH 2N (4,0 mL, 8 mmol) a 95 °C durante 18 h. Se añadió H₂O (20 mL) y se acidificó la solución con HCl 2N. La mezcla se separó en porciones entre acetato de etilo y agua, se secó la capa orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para proporcionar 95 mg (95 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

25

LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 4,13 min.

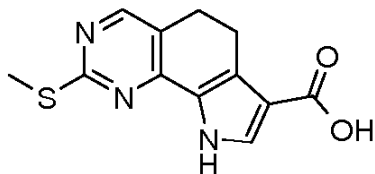
30 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2,48 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,77 - 2,83 (m, 2H), 2,92 - 2,96 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 12,05 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculada para C₁₃H₁₄N₃O₂S [M+H]⁺ 276,0801 encontrada 276,0804.

35 Operando de forma análoga, se prepararon los siguientes compuestos:

Ácido 2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = OH, R3 = R4 = H, A = -CH₂-CH₂-]

40

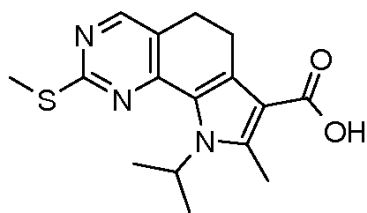


LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,61 min.

45 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2,53 (s, 3H), 2,85 (t, J = 7,75 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,75 Hz, 2H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 12,32 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculada para C₁₂H₁₂N₃O₂S [M+H]⁺ 262,0645 encontrada 262,0649.

50 Ácido 8-metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = OH, R3 = isopropilo, R4 = metilo, A = -CH₂-CH₂-]

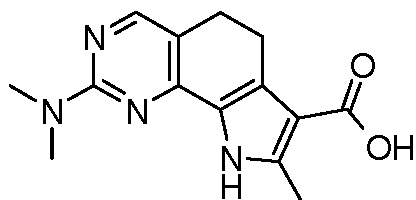


LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 5,43 min.

- 5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1,55 (d, $J = 6,96$ Hz, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,71 (t, $J = 7,78$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 7,75$ Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 12,20 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,1271 encontrada 318,1263.

- 10 Ácido 2-(dimetilamino)-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = metilo, X = -N(Me)-, R2 = OH, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH₂-CH₂-]

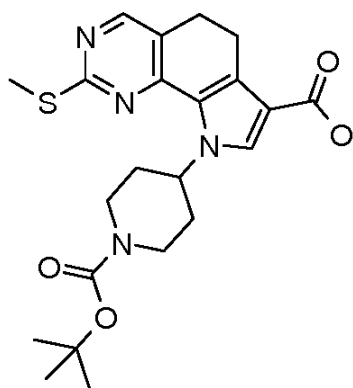


- 15 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,17 min.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2,54 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 7,20$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 7,20$ Hz, 2H), 3,23 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 12,20 (br.s., 1H)

- 20 HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273,1346 encontrada 273,1346.

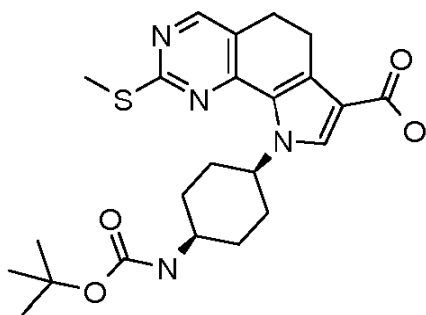
Ácido 9-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-2-(metilsufanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -OH, R3 = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, R4 = H, A = -CH₂-CH₂-]



25

LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 6,13 min.

- 30 9-{*cis* 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}-2-(metilsufanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = OH, R3 = *cis* 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo, R4 = H, A = -CH₂-CH₂-]

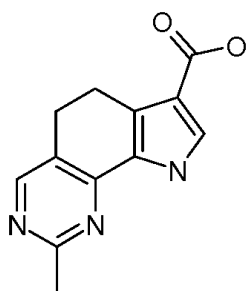


LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 6,38 min.

5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,13 (br.s., 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 5,45 (ddd, J = 4,03, 8,33, 12,00 Hz, 1H), 3,81 (br.s., 1H), 2,91 - 2,96 (m, 2H), 2,72 - 2,80 (m, 2H), 2,00 - 2,12 (m, 2H), 1,77 - 1,86 (m, 2H), 1,67 - 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

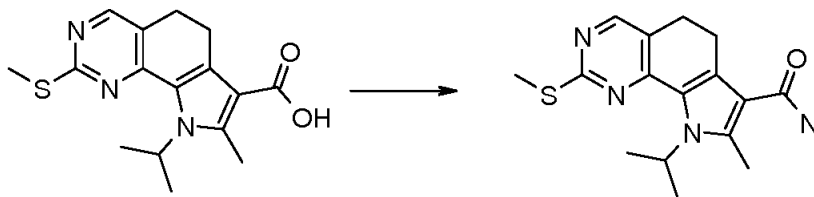
10 HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,2061 encontrada 459,2066.

Ácido 2-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = metilo, X = enlace sencillo, R2 = -OH, R3 = H, R4 = H, A = -CH₂-CH₂-]



15 Ejemplo 14 (conv 4)

20 8-Metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH₂, R3 = isopropilo, R4 = metilo, A = -CH₂-CH₂-] (comp 19)



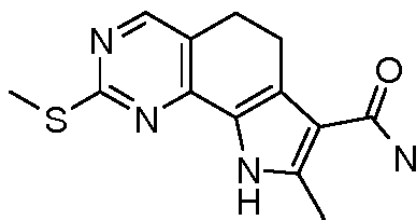
25 Se trató ácido 8-metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico (100 mg, 0,363 mmol) en DMA seco (2,0 mL) con NH₄Cl (0,062 g, 0,108 mmol), DIPEA (0,253 mL, 0,14 mmol) y TBTU (175 mg, 0,544 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la reacción con NaHCO₃ sat. y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico para proporcionar 90 mg (rendimiento: 90%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

30 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 4,63 min.

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,1431 encontrada 317,1435.

Trabajando de acuerdo con este método, se prepararon los siguientes compuestos:

35 8-Metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH₂, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH₂-CH₂-] (comp 20)



LC/MS (254 nm) método HPLC 3 tr 4,63 min.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,79 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 6,53-7,04 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 11,79 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,0961 encontrada 275,0968.

- 10 2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = R4 = H, A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$] (comp 21)

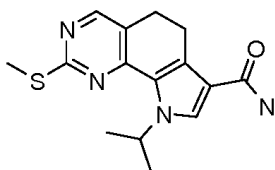


- 15 LC/MS (254 nm) método HPLC 3 tr 5,43 min.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,52 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 6,79 (br.s., 1H), 7,31 (br.s., 1H), 7,61 (d, J = 3,11 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 12,02 (br.s., 1H)

- 20 HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 261,0805 encontrada 261,0814.

2-(Metilsulfanil)-9-(propan-2-yl)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = isopropilo, R4 = H, A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$] (comp 22)



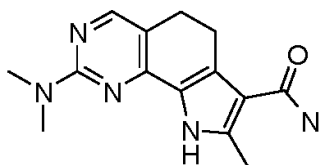
25

LC/MS (254 nm) método HPLC 3 tr 4,48 min.

- 30 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1,44 (d, J = 6,59 Hz, 6H), 2,75 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 5,63 - 5,74 (m, 1H), 6,81 (br.s., 1H), 7,30 (br.s., 1H) 7,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,1274 encontrada 303,1277.

- 35 2-(Dimetilamino)-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -N(Me)-, R2 = NH_2 , R3 = H, R4 = metilo, A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$] (comp 23)

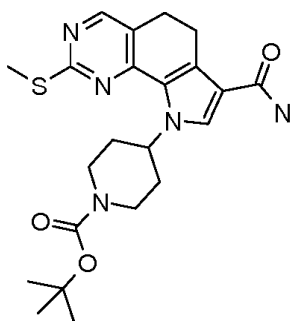


LC/MS (254 nm) método HPLC 3 tr 2,65 min.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2,43 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 3,13 (s, 6H), 6,50 – 6,95 (m, 2H) 7,96 (s, 1H), 11,45 (br.s., 1H).

5 HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 272,1506 encontrada 272,1509.

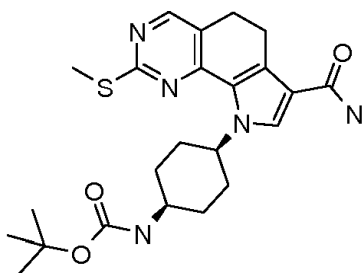
4-[7-carbamoil-2-(metilsulfanil)-5,6-dihidro-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-9-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, R4 = H, A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$]



10

LC/MS (254 nm) método HPLC 1 tr 1,473 min.

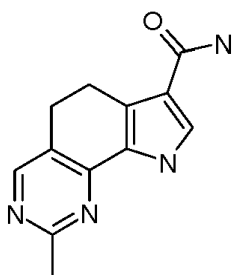
15 {*Cis*-4-[7-carbamoil-2-(metilsulfanil)-5,6-dihidro-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-9-il]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = *cis* 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo, R4 = H, A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$]



20

LC/MS (254 nm) método HPLC 1 tr 1,501 min.

2-Metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = enlace sencillo, R2 = NH_2 , R3 = H, R4 = H, A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$] (comp 37)

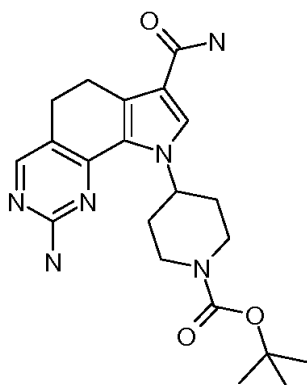


25

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 229,1084 encontrada 229,1085.

4-(2-amino-7-carbamoil-5,6-dihidro-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo [(I), R1 = H, X = -NH-, R2 = NH_2 , R3 = 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo, R4 = H, A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$]

30

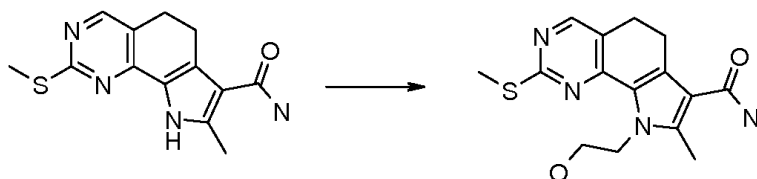


5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ \square μ 1,43 (s, 9H), 1,56 -1,67 (m, 2H), 1,98 - 2,05 (m, 2H), 2,61 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 4,01 - 4,16 (m, 2H), 5,57 - 5,68 (m, 1H), 6,37 (br.s., 2H), 6,75 (br.s., 2H), 7,80 (s, 1H), 7,95 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 413,2296 encontrada 413,2296.

Ejemplo 15 (conv 2)

10 9-(2-Hidroxietil)-8-metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = 2-hidroxietilo, R4 = metilo, A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$] (comp 24)



15 Se añadieron 2-yodo-etanol (37 μL , 0,437 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,327 mmol) a una solución de 8-metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida (30 mg, 0,109 mmol) en dimetilformamida seca (2 mL). La mezcla resultante se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se vertió la mezcla en agua y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el crudo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 95/5 para dar 8 mg del compuesto del título (25%).

20

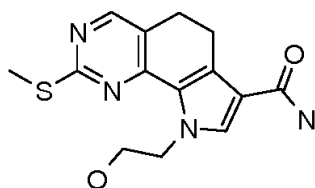
LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,32 min.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,45 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,74 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 3,68 (q, J = 8,05 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 5,90 Hz, 2H), 4,86 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 6,70 - 7,09 (m, 2H), 8,22 (s, 1H).

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,1223 encontrada 319,1215.

30 Trabajando de acuerdo con este método se preparó el siguiente compuesto:

9-(2-Hidroxietil)-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = 2-hidroxietilo, R4 = H, A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$] (comp 25)



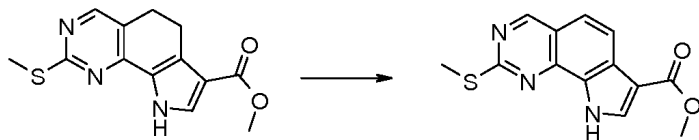
35 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 4,21 min.

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,47 (s, 3H), 2,77 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 3,71 (q, J = 5,50 Hz, 2H) 4,52 (t, J = 5,50 Hz, 2H), 4,90 (t, J = 5,50 Hz, 1H), 6,81 (br.s., 1H), 7,30 (br.s., 1H), 7,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).

HRMS (ESI) calculada para $C_{14}H_{17}N_4O_2S[M+H]^+$ 305,1067 encontrada 305,1062.

Ejemplo 16 (conv 23)

- 5 2-(Metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -O-metilo, R3 = R4 = H, A = -CH=CH-]



- 10 Se calentó una solución de 2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo 250 mg (0,91 mmol) y 330 mg (1,82 mmol) de DDQ en clorobenceno a 140 °C durante 2 horas. Se eliminaron los volátiles bajo vacío, se disolvió el residuo con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano (1:4) rindiendo 180 mg del compuesto del título (90%).

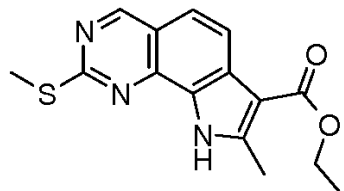
15 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 5,72 min.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,73 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,74 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 3,11 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 13,23 (br.s., 1H).

20 HRMS (ESI) calculada para $C_{13}H_{12}N_3O_2S[M+H]^+$ 274,0645 encontrada 274,065.

Utilizando el mismo método descrito en el ejemplo precedente se sintetizaron también los siguientes análogos:

- 25 8-Metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de etilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -O-metilo, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH=CH-]

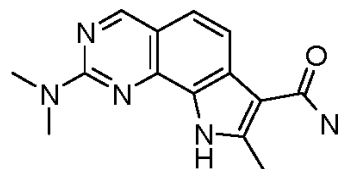


30 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 5,95 min.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,38 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 4,33 (q, J = 7,14 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 12,93 (br.s., 1H).

35 HRMS (ESI) calculada para $C_{15}H_{16}N_3O_2S[M+H]^+$ 302,0958 encontrada 302,0957.

2-(Dimetilamino)-8-metil-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = H, R4 = metilo, A = -CH=CH-] (comp 26)



40 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,52 min.

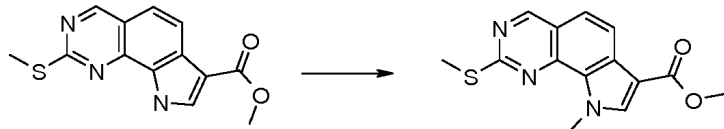
45 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,67 (s, 3H), 3,30 (s, 6H), 7,01 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 12,08 (br.s., 1H).

HRMS (ESI) calculada para $C_{14}H_{16}N_5O[M+H]^+$ 270,1350 encontrada 270,1352.

Ejemplo 17 (conv 2)

9-Metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -O-metilo, R3 = metilo, R4 = H, A = -CH=CH-]

5



Se añadieron Cs₂CO₃ (191 mg, 0,58 mmol) y yoduro de metilo (18 µL, 0,29 mmol) a una solución de 2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 h, se eliminó el disolvente bajo vacío, a continuación se añadió DCM (10 mL) y se lavó la fase orgánica con agua (2 x 15 mL). La fracción orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 4/6) proporcionó 58 mg (rendimiento: 70%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

10

15 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 6,4 min.

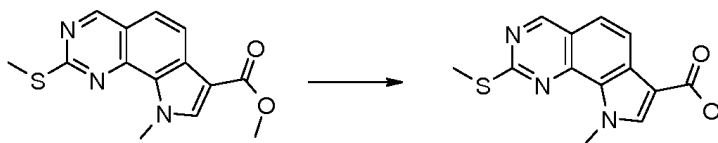
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,68 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,49 (s, 3H), 7,75 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

20 HRMS (ESI) calculada para C₁₄H₁₄N₃O₂S[M+H]⁺ 288,0801 encontrada 288,0802.

Ejemplo 18 (conv 3)

Ácido 9-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -OH, R3 = R4 = H, A = -CH=CH-]

25



Se suspendió 9-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo (50 mg, 0,174 mmol) en dioxano (5 mL) y se trató con una solución de NaOH 2N (2,0 mL, 4 mmol) a 95 °C durante 2 h. Se añadió H₂O (20 mL) y se acidificó (pH ≈ 6) con HCl 2N. Se filtró el sólido y se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar 40 mg (85%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

30

35 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 4,13 min.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2,68 (s, 3H), 4,48 (s, 3H), 7,71 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 12,35 (br.s., 1H).

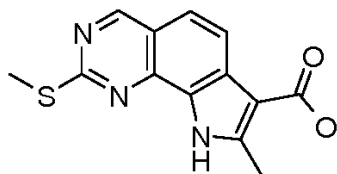
40 HRMS (ESI) calculada para C₁₃H₁₂N₃O₂S[M+H]⁺ 274,0645 encontrada 274,064.

40

Trabajando de acuerdo con este mismo método se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ácido 8-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -OH, R3 = H, R4 = metilo, A = -CH=CH-]

45

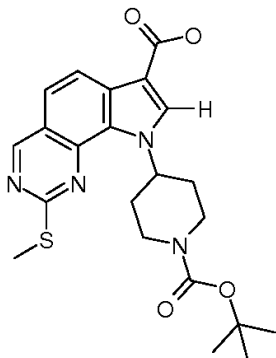


LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 4,21 min.

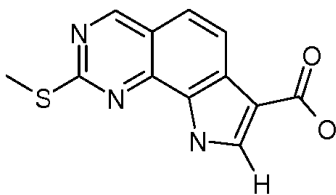
^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2,73 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 7,65 (d, $j = 8,61$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 12,23 (br.s., 1H) 12,83 (br.s., 1H).

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,0645 encontrada 274,065.

5 Ácido 9-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), $\text{R}_1 = \text{metilo}$, $\text{X} = -\text{S}-$, $\text{R}_2 = -\text{OH}$, $\text{R}_3 = 1$ -(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, $\text{R}_4 = \text{H}$, $\text{A} = -\text{CH}=\text{CH}-$]

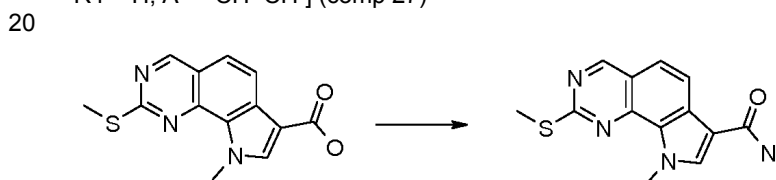


10 Ácido 2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico [(I), $\text{R}_1 = \text{metilo}$, $\text{X} = -\text{S}-$, $\text{R}_2 = -\text{OH}$, $\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{metilo}$, $\text{A} = -\text{CH}=\text{CH}-$]



15 Ejemplo 19 (conv 4)

9-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), $\text{R}_1 = \text{metilo}$, $\text{X} = -\text{S}-$, $\text{R}_2 = \text{NH}_2$, $\text{R}_3 = \text{metilo}$, $\text{R}_4 = \text{H}$, $\text{A} = -\text{CH}=\text{CH}-$] (comp 27)



25 Se trató ácido 9-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxílico (30 mg, 0,109 mmol) en DMA seco (2,0 mL) con NH_4Cl (0,040 g, 0,74 mmol), DIPEA (0,120 mL, 0,68 mmol) y TBTU (70 mg, 0,218 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la reacción con NaHCO_3 saturado y se extrajo el producto con AcOEt (3 x 30 mL). Las fracciones orgánicas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron bajo vacío para dar 27 mg (rendimiento: 93%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

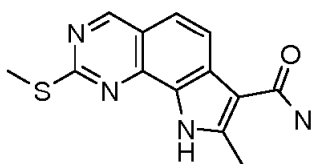
30 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,84 min.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2,68 (s, 3H), 4,46 (s, 3H), 7,01 (br.s., 1H), 7,58 (br.s., 1H) 7,64 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 9,31 (s, 1H).

35 HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 273,0805 encontrada 273,0814.

Trabajando de acuerdo con este mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

40 8-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), $\text{R}_1 = \text{metilo}$, $\text{X} = -\text{S}-$, $\text{R}_2 = \text{NH}_2$, $\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{metilo}$, $\text{A} = -\text{CH}=\text{CH}-$] (comp 28)

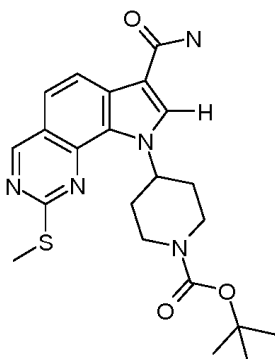


LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,54 min.

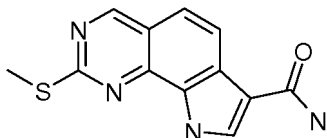
- 5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2,71 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 7,14 (s, 2H), 7,58 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 12,57 (s, 1H).

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 273,0805 encontrada 273,0807.

- 10 4-[7-Carbamoil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrol[3,2-h]quinazolin-9-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -NH₂, R3 = 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, R4 = H, A = -CH=CH-]



- 15 2-(metilsulfanil)-9H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -NH₂, R3 = H, R4 = H, A = -CH=CH-] (comp 36)

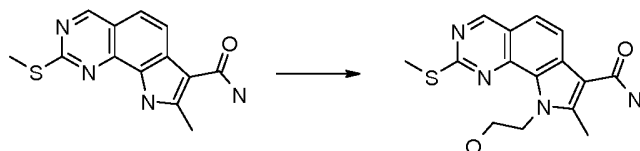


- 20 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,72 (s, 3H), 6,98 (br.s., 1H), 7,62 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,64 (br.s., 1H), 8,28 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 12,80 (br.s., 1H).

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 259,0648 encontrada 259,0646.

- 25 Ejemplo 20 (conv 2)

9-(2-Hidroxietil)-8-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH₂, R3 = 2-hidroxietilo, R4 = metilo, A = -CH=CH-] (comp 29)



- 30

Se añadieron 2-yodo etanol (24 μL , 0,288 mmol) y carbonato de cesio (70 mg, 0,216 mmol) a una solución de 8-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida (20 mg, 0,072 mmol) en DMF (1,5 mL). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua (10 mL) y se separaron las fracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH/acetona 85/0,5/1) para dar 10 mg (45%) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 35

LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 4,31 min.

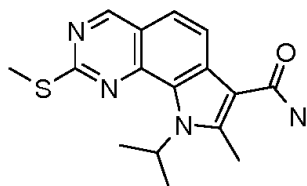
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2,62 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,85 (q, J = 5,50 Hz, 2H), 4,92 (t, J = 5,50 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,50 Hz, 2H), 7,29 (br.s., 2H), 7,62 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H).

5

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,1067 encontrada 317,1064.

Operando de forma análoga, se prepararon los siguientes compuestos:

- 10 8-metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = isopropilo, R4 = metilo, A = -CH=CH-] (comp 30)

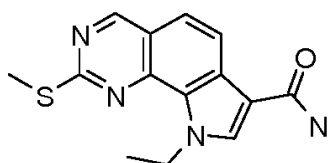


- 15 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 6,1 min.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 - 1,93 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,96 - 5,10 (m, 1H), 7,35 (br.s., 2H), 7,57 - 7,68 (m, 1H), 7,90 - 8,04 (m, 1H), 9,28 (s, 1H).

- 20 HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,1274 encontrada 315,1281

9-etil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = etilo, R4 = H, A = -CH=CH-] (comp 31)



25

LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 4,13 min.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1,51 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,94 (q, J = 7,14 Hz, 2H), 7,02 (br.s., 1H) 7,56 (br.s., 1H), 7,65 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H).

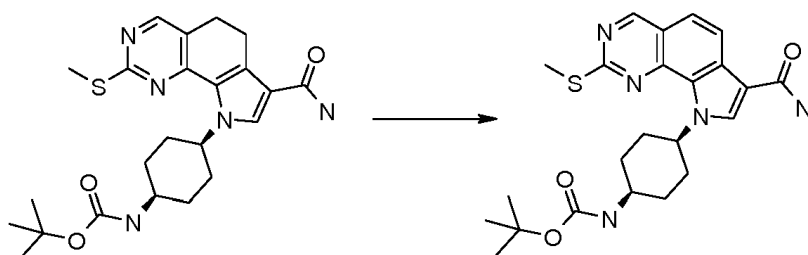
30

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 287,0961 encontrada 287,0961.

Ejemplo 21 (conv 23)

35

{*cis*-4-[7-carbamoyl-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-9-il]ciclohexil} carbamato de *terc*-butilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = *cis* 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo, R4 = H, A = -CH=CH-]



40

Se calentó a 140 °C durante 2 horas, una solución de {*cis*-4-[7-carbamoyl-2-(metilsulfanil)-5,6-dihidro-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-9-il]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo 15 mg (0,032 mmol) y 15 mg (0,064 mmol) de DDQ en clorobenceno. Se eliminaron los volátiles bajo vacío, se disolvió el residuo con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material

crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluída con DCM/MeOH (97:3) rindiendo 10 mg (71%) del compuesto del título.

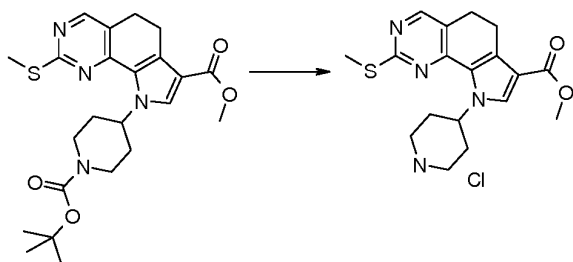
LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 5,72 min.

5

Ejemplo 22 (conv 24)

Clorhidrato de 2-(Metilsulfanil)-9-(piperidin-4-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -O-metilo, R3 = piperidin-4-ilo, R4 = H, A = -CH₂-CH₂-]

10



Se disolvió 9-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo 10 mg (0,021 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano 3 mL (3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminaron los volátiles bajo vacío y el residuo obtenido se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para rendir 8 mg (97%) del compuesto del título.

15

LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,64 min.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 82,08 - 2,19 (m, 2H), 2,22 - 2,29 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,88 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,88 Hz, 2H), 2,99 - 3,03 (m, 2H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,51 - 5,59 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,78 (br.s., 1H), 8,83 (br.s., 1H).

20

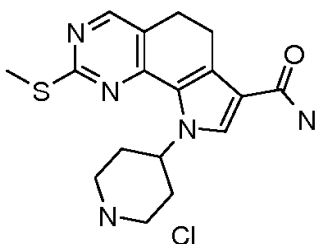
HRMS (ESI) calculada para C₁₈H₂₄N₄O₂S[M+H]⁺ 359,1536 encontrada 359,1531.

25

Operando de forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Clorhidrato de 2-(Metilsulfanil)-9-(piperidin-4-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH₂, R3 = piperidin-4-ilo, R4 = H, A = -CH₂-CH₂-] (comp 32)

30



LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,61 min.

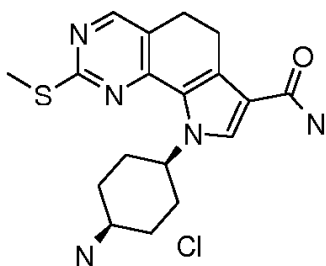
¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,91 - 2,11 (m, 2H), 2,23 - 2,32 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,60 Hz, 2H), 2,89 - 3,06 (m, 4H), 3,45 - 3,56 (m, 2H), 5,40 - 5,50 (m, 1H), 6,89 (br.s., 1H), 7,45 (br.s., 1H), 7,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,85 (br.s., 2H).

35

HRMS (ESI) calculada para C₁₇H₂₃N₅OS[M+H]⁺ 344,154 encontrada 344,1544.

40

Clorhidrato de 9-(*Cis*-4-aminociclohexil)-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH₂, R3 = *cis* 4-aminociclohexilo, R4 = H, A = -CH₂-CH₂-] (comp 33)

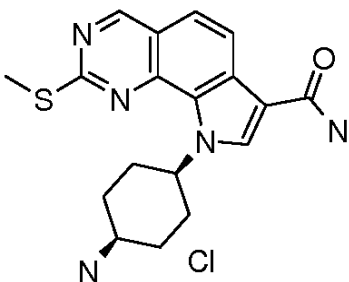


LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,91 min.

- 5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1,72 - 1,86 (m, 2H), 1,89 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 2,13 (m, 2H), 2,76 (t, J = 7,70 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,70 Hz, 2H), 3,43 - 3,54 (m, 1H), 5,31 - 5,44 (m, 1H), 6,93 (br.s., 1H), 7,16 (br.s., 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (br.s., 3H), 8,30 (s, 1H).

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,1696 encontrada 358,1544.

- 10 9-(*Cis*-4-aminociclohexil)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrol[3,2-*h*]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = *cis* 4-aminociclohexilo, R4 = H, A = -CH=CH-] (comp 34)

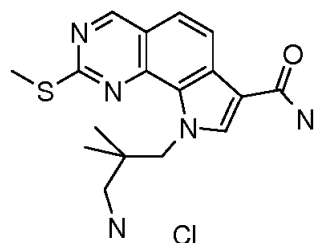


- 15 LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,15 min.

- 20 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1,85 - 1,96 (m, 2H), 2,00 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 2,14 (m, 2H), 2,17 - 2,29 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,51 - 3,58 (m, 1H), 6,01 - 6,11 (m, 1H), 7,11 (br.s., 1H), 7,54 (br.s., 1H), 7,67 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,13 (br.s., 3H), 8,38 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,1696 encontrada 356,1694.

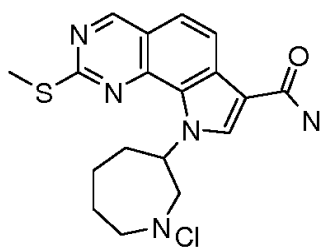
- 25 Clorhidrato de 9-(3-Amino-2,2-dimetilpropil)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrol[3,2-*h*]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = 3-amino-2,2-dimetilpropilo, R4 = H, A = -CH=CH-] (comp 38)



LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,89 min.

- 30 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (br.s., 4H), 7,69 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,08 (br.s., 1H), 5,11 (s, 2H), 2,76 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,02 - 1,07 (m, 6H). HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,1540 encontrada 344,1544.

- 35 Clorhidrato de 9-(azepan-3-il)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrol[3,2-*h*]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = azepan-3-ilo, R4 = H, A = -CH=CH-] (comp 39)

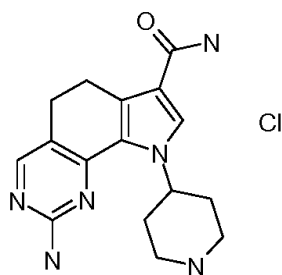


LC/MS (254 nm) método HPLC 2 tr 3,82 min.

- 5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,80 - 9,09 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,72 - 7,75 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 6,90 - 7,17 (m, 1H), 6,26 (br.s., 1H), 3,21 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,32 - 2,46 (m, 3H), 2,07 - 2,11 (m, 2H), 1,91 (m, 1H).

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,1540 encontrada 356,1538.

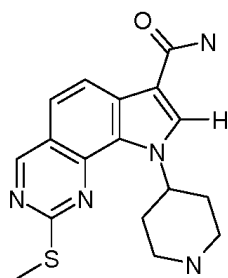
- 10 Clorhidrato de 2-Amino-9-(piperidin-4-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = H, X = -NH-, R2 = NH_2 , R3 = piperidin-4-ilo, R4 = H, A = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$]



- 15 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) dppm 1,95 - 2,11 (m, 2H), 2,22 - 2,33 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 2,89 - 3,06 (m, 4H), 3,45 - 3,55 (m, 2H), 5,40 - 5,50 (m, 1H), 6,89 (br.s., 1H), 7,45 (br.s., 1H), 7,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,85 (br.s., 2H)

- 20 HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,1540 encontrada 344,1544.

2-(Metilsulfanil)-9-(piperidin-4-il)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = NH_2 , R3 = piperidin-4-ilo, R4 = H, A = $-\text{CH}=\text{CH}-$] (comp 35)

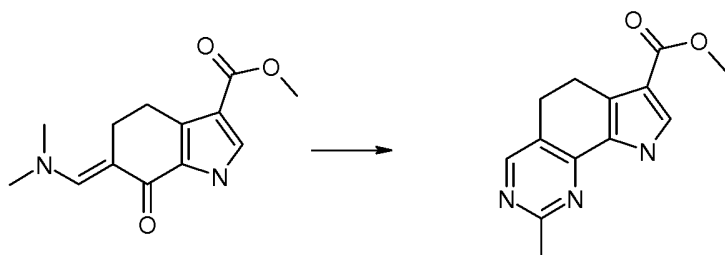


- 25 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) dppm 1,80 - 1,94 (m, 2H), 2,11 - 2,19 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,72 - 2,80 (m, 2H), 3,15 - 3,24 (m, 2H), 6,07 - 6,17 (m, 1H), 7,01 (br.s., 1H), 7,63 (br.s., 1H), 7,66 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,32 (s, 1H)

- 30 HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 245,1033 encontrada 245,1041.

Ejemplo 23 (etapa G)

- 35 2-Metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = enlace sencillo, R2 = -O-metilo, R3 = H, R4 = H, A = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$]



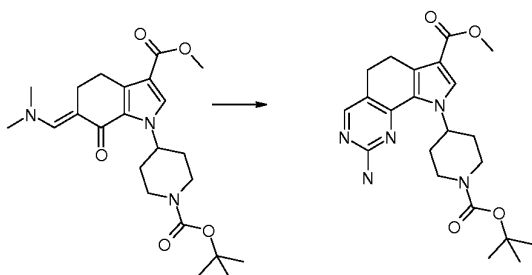
Se añadieron clorhidrato de acetamida (190 mg, 2,0 mmol) y K_2CO_3 (275 mg, 2,0 mmol) a una solución de (6E)-6-
 5 [(dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,2 mmol) en DMF (4 mL)
 y se calentó la mezcla a 180 °C durante 1 h con radiación de microondas. Se eliminaron los volátiles bajo vacío, se
 disolvió el residuo con DCM y se lavó con H_2O . Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El
 material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (10:1)
 rindiendo 20 mg (40%) del compuesto del título como un sólido amarillo oscuro.

10 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) dppm 2,55 (s, 3H), 2,85 - 2,90 (m, 2H), 2,96 - 2,99 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,50 (s, 1H),
 8,35 (s, 1H), 12,40 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculada para $C_{18}H_{22}N_5O[M+H]^+$ 244,1081; encontrada 244,1087.

15 Ejemplo 24 (etapa G)

2-Amino-9-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1
 = H, X = -NH-, R2 = -O-metilo, R3 = 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, R4 = H, A = - CH_2CH_2 -]



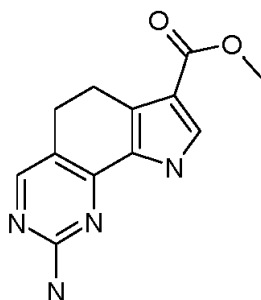
20 Se añadió carbonato de guanidina (10 mg, 0,055 mmol) a una solución de (6E)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-
 il]-6-[(dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo (10 mg, 0,055 mmol) en DMF
 (1 mL). Se agitó la mezcla a 110 °C durante 8 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se
 25 evaporó a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt) para
 proporcionar 8 mg (rendimiento: 80%) del compuesto del título como un sólido marrón.

MS calculada: 428,2293; MS encontrada: 428,2292

30 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) dppm 1,43 (s, 9H), 1,66 - 1,84 (m, 2H), 1,92 - 2,04 (m, 2H), 2,62 - 2,69 (m, 2H), 2,86 -
 2,92 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,98 - 4,07 (m, 2H), 5,59 - 5,72 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,99
 (s, 1H).

Operando de forma análoga se preparó el siguiente compuesto:

35 2-Amino-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = H, X = -NH-, R2 = -O-metilo, R3 = H,
 R4 = H, A = - CH_2CH_2 -]

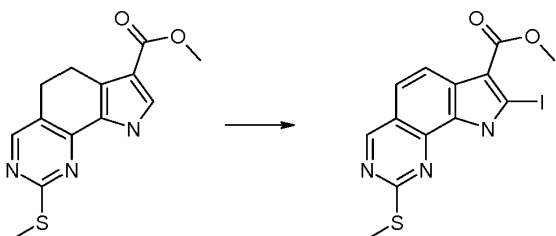


MS calculada: 245,1033; MS encontrada: 245,1041

- 5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) dppm 2,71 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,08 (br.s., 2H), 7,44 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,09 (br.s, 1H).

Preparación I

- 10 2-(Metilsulfanil)-8-yodo-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -O-metilo, R3 = H, R4 = I, A = -CH=CH-]



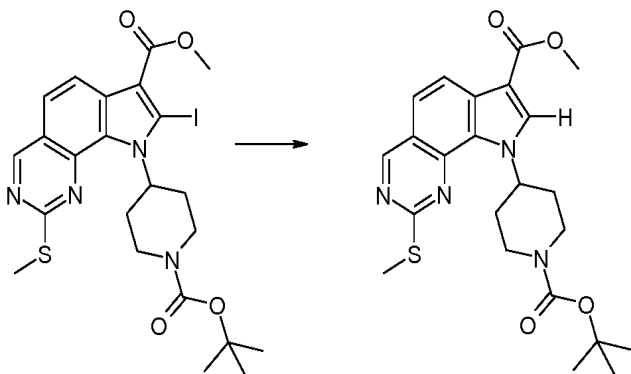
- 15 Se añadió N-yodosuccinimida (3,25 mg, 1,44 mmol) a una solución de 2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0,363 mmol) en DMF (5 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se eliminaron los volátiles bajo vacío, se disolvió el residuo con DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (4:2) rindiendo 85 mg (60%) del compuesto del título como un sólido amarillo.
- 20

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) d ppm 2,75 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,69 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 13,75 (s, 1H).

- 25 MS calculada: 399,9611; MS encontrada: 399,9610

Ejemplo 25 (conv 23)

- 30 9-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -O-metilo, R3 = 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, R4 = H, A = -CH=CH-]

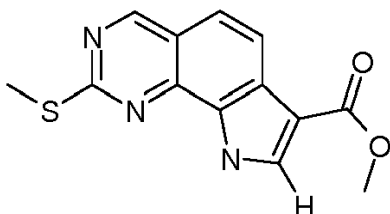


- 35 Se añadieron formiato sódico (7 mg, 10 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,004 mmol) a una solución de 9-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-8-yodo-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo (30 mg, 0,05

mmol) en DMF (2 mL) y se calentó la mezcla a 120°C durante 3 horas. Se eliminaron los volátiles bajo vacío. El crudo del material se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (95:5) rindiendo 15 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blanco.

5 Operando de forma análoga se obtuvo el siguiente compuesto:

2-(Metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxilato de metilo [(I), R1 = metilo, X = -S-, R2 = -O-metilo, R3 = H, R4 = H, A = -CH=CH-]



10

FARMACOLOGÍA

15 Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores activos de proteína cinasas y por tanto útiles, por ejemplo, para la restricción de la proliferación descontrolada de células tumorales.

En terapia, pueden ser utilizados en el tratamiento de varios tumores, tales como los que se han definido previamente, así como en el tratamiento de desórdenes de proliferación celular como la hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y restenosis post-quirúrgica.

20 La actividad inhibitoria de los inhibidores MPS1 putativos y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó mediante los ensayos descritos a continuación.

25 Las formas cortas y abreviaturas utilizadas tienen los significados siguientes:

Ci	Curie
DMSO	dimetilsulfóxido
30 Kda	kiloDalton
microCi	microCurie
35 mg	miligramo
microg	microgramo
ng	nanogramo
40 L	litro
mL	mililitro
45 microL	microlitro
M	molar
mM	milimolar
50 microM	micromolar
nM	nanomolar
55 Et	etil

Clonado, expresión y purificación de la proteína de longitud completa recombinante MPS1

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

La amplificación se realizó utilizando el oligonucleótido directo:

5' ggggacaagttgtacaaaaagcaggcttactggaagttctgttccagggggcccaatccgaggatttaagtggcagag 3'

y el oligonucleótido reverso: 5' ggggaccacttgtacaagaagctgggttttttttcccttttttcaaatcttgaggatgaag 3'

Ambos oligonucleótidos están descritos en el documento WO2009/156315 publicada el 30 de diciembre de 2009.

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

Los baculovirus se generaron mediante la cotransfección de células de insecto Sf9 con el vector de expresión y el ADN vírico utilizando el kit de transfección BaculoGold® (Pharming). El sobrenadante vírico se recuperó después de 5 días y se sometió a tres rondas de amplificación para incrementar la titración vírica. La proteína recombinante se produjo mediante la infección de células de insecto High5. Después de 72 horas de infección a 21 °C, se recuperaron las células, se peletizaron y se congelaron a -80 °C. Para la purificación de la proteína recombinante, se fundió el pellet, se resuspendió en tampón de lisis (PBS, NaCl 150 mM, glicerol 10%, CHAPS 0,1%, DTT 20 mM, inhibidores de proteasa y fosfatasa) y se lisó mediante Gaulin. Se clarificó el lisado mediante centrifugación y se cargó en una columna de afinidad a GST. Después de lavar exhaustivamente, la proteína recombinante se hidrolizó mediante una proteasa específica y se eluyó mediante incubación.

Para conseguir una enzima completamente activa, se sometió la proteína a auto-fosforilación en presencia de ATP 1 mM a 25 °C durante 2 horas en tampón cinasa (Hepes pH 7,5 50 mM, MgCl₂ 2,5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, inhibidores de fosfatasa); el ATP se eliminó a continuación mediante una columna desalinizadora.

Ensayo bioquímico para inhibidores de la actividad de MPS1 cinasa

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

Los sustratos peptídicos o proteínicos específicos se trans-fosforilaron mediante su cinasa específica ser-thr o tyr en presencia de ATP marcado con ³³P-γ-ATP y en presencia de sus propios tampones y cofactores óptimos.

Al final de la reacción de fosforilación, más de un 98% del ATP sin marcar y del ATP radioactivo se capturó mediante un exceso de resina de intercambio iónico dowex; la resina se depositó por gravedad en el fondo de la placa de reacción.

A continuación se retiró el sobrenadante y se transfirió a una placa de conteo para ser evaluada posteriormente mediante conteo-β

Reactivos/condiciones de ensayo

i. Preparación de la resina Dowex

Se pesaron 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada de forma personalizada 1x8 200-400 mesh, 2,5 Kg) y se diluyeron hasta 2 L en una solución de formiato sódico 150 mM, pH 3,00.

Se dejó depositar la resina (algunas horas) y entonces se descartó el sobrenadante.

Después de tres lavados como se menciona anteriormente durante un par de días, se dejó depositar la resina y se añadieron 2 volúmenes (referidos al volumen de la resina) de tampón formiato sódico 150 mM.

Se midió el pH que debería estar alrededor de 3,00.

La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina stock se almacena a 4 °C antes de su utilización.

ii. *Tampón cinasa (TC)*

El tampón para el ensayo MPS1 se componía de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl₂ 2,5 mM, MnCl₂ 1mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 microM, β-glicerofosfato 2 mM y BSA 0,2 mg/mL.

iii. *Condiciones de ensayo*

El ensayo se realizó 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 P38-βtido, utilizado a 200 microM.

Ensayo dowex robotizado

La mezcla de ensayo consistía en:

1) 3x Mezcla de enzima (realizada en tampón cinasa 3X), 5 microL/pocillo

2) 3x sustrato y mezcla de ATP (realizada en ddH₂O), junto con ³³P-γ-ATP, 5 microL/pocillo

3) 3x compuestos de ensayo (diluidos en ddH₂O – DMSO 3%) – 5 microL/pocillo

Ver más adelante para la dilución del compuesto y el esquema del ensayo

La dilución del compuesto y el esquema de ensayo se definen a continuación:

i. *Dilución de compuestos*

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

a) para los estudios de inhibición porcentual (HTS), las placas de dilución individual a 1 mM se diluyen a 3X su concentración (30 microM) en ddH₂O (concentración final = DMSO 3%) utilizando una plataforma de pipeteo automático Beckman NX. El mismo instrumentos se utiliza para la distribución de las placas madre diluidas en las placas de ensayo.

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

Se utiliza una estación automatizada para diluciones en serie (Biomek FX, Beckman) para la producción de diluciones 1:3 en DMSO 100%, desde la línea A1 a A10 y para todos los siete compuestos en la columna. Además, se preparan 4-5 copias de placas hija mediante el reformateo de 5 microL del primer grupo de placas de dilución a 100% de DMSO en placas de 384 pocillos profundos: una copia de las placas hija con diluciones en serie de los compuestos de ensayo se descongela el día de los experimentos, se reconstituye a una concentración 3X con agua y se utiliza para los ensayos de determinación de IC₅₀. En un experimento estándar, la concentración más alta (3X) de 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 vs actividad no enzimática) para la evaluación de Z' y de la señal respecto al fondo.

ii. *Esquema de ensayo*

Se preparan placas de 384 pocillos con fondo en V (placas de ensayo) con 5 microL del compuesto de de la dilución del compuesto (3X) y se colocan en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene un cabezal de 384 puntas de pipeteo para comenzar el ensayo, más otro cabezal de 96 puntas para el dispensado de la resina) junto con un reservorio para la mezcla de enzima (3X) y otro para la mezcla de ATP (3X).

Al comienzo del ensayo, el robot aspira 5 microL de la mezcla de ATP, crea un espacio de aire dentro de las puntas (2 microL) y aspira 5 microL de la mezcla MPS1. La siguiente dispensación en las placas permite el inicio de la reacción cinasa tras 3 ciclos de mezcla, realizados por el propio robot.

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

El robot incuba las placas durante 60 minutos a temperatura ambiente y entonces detiene la reacción mediante el pipeteo en la mezcla de reacción de 70 microL de suspensión de resina dowex. Se realizan tres ciclos de mezcla inmediatamente después de la adición de la resina.

La suspensión de resina es muy densa; con el fin de evitar la obturación de la punta, se utilizan puntas de orificio ancho para su dispensación.

5 Se realiza otro ciclo de mezcla después de que todas las placas se detengan, esta vez utilizando puntas normales: entonces se dejan las placas en reposo durante una hora para maximizar la captura de ATP. En este punto se transfieren 22 microL del sobrenadante a 384-Optiplates (Perkin-Elmer), con 50 microL de Microscint 40 (Perkin-Elmer); después de 5 min de agitación orbital, se leen las placas en un contador de radioactividad Perkin-Elmer Top Count.

10 *iii. Análisis de datos*

Los datos se analizan mediante una versión personalizada internamente del paquete de software "Assay Explorer" que proporciona, o bien el % de inhibición para ensayos primarios o ajustes sigmoidales de las 10 curvas de dilución para la determinación del IC₅₀ en los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de éxito.

15 Ensayo de proliferación celular in vitro

20 Se sembraron células cancerosas de ovario humano A2780, células cancerosas de mama humana MCF7 y células MV-4-11 (leucemia mielomonocíticabifenotípica B) en placas de 384 pocillos (1250 células/pocillo) en medio completo (RPMI 1640 o EMEM plus suero fetal bovino 10%) y se trataron, 24h tras el sembrado, con los compuestos disueltos en DMSO 0,1%. Se incubaron las células a 37 °C y CO₂ al 5% y tras 72 horas se procesaron las placas utilizando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

25 CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas. Se cuantifica el ATP utilizando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina resultando en generación de luz. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

30 Se añadió brevemente a cada pocillo 25 microL/pocillo de una solución de reactivo y tras 5 minutos de agitación se leyeron las microplacas mediante un luminómetro Envision (PerkinElmer). La señal luminiscente era proporcional al número de células presentes en el cultivo.

La actividad inhibidora se evaluó comparando los datos de tratadas versus control utilizando el programa Assay Explorer (MDL). Se calculó el IC₅₀ utilizando una curva de interpolación sigmoidal.

35 Dados los ensayos de inhibición precedentes, los compuestos de fórmula (I) de la invención resultaron poseer una buena actividad inhibidora de MPS1, típicamente con un IC₅₀ en el rango de 0,001 a 5 microM.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención muestran una buena actividad inhibidora de la proliferación celular, típicamente con un IC₅₀ en el rango de 0,010 a 5 µM con células A2780.

40 Ensayo bioquímico para inhibidores de actividad cinasa PIM-1

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

45 Se trans-fosforilaron sustratos proteínicos o peptídicos específicos mediante su cinasa ser-thr o tyr específica en presencia de ATP marcado con ³³P-γ-ATP, y en presencia de sus propios cofactores y tampones óptimos.

50 Al final de la reacción de fosforilación, se capturó más de un 98% de ATP sin marcar y del ATP radioactivo mediante un exceso de resina de intercambio iónico dowex; a continuación la resina se deposita en el fondo de la placa de reacción por gravedad.

Posteriormente, se retira el sobrenadante y se transfiere a una placa de conteo que se evalúa mediante conteo-β.

55 Condiciones de ensayo/reactivos

Preparación de la resina Dowex

60 Se pesaron 500 g de la resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada de forma personalizada 1x8 200-400 mesh, 2,5 Kg) y se diluyeron a 2 L en formiato sódico 150 mM, pH 3,00.

Se dejó depositar la resina (algunas horas) y se descartó el sobrenadante.

65 Después de tres lavados tal y cómo se mencionó anteriormente a lo largo de un par de días, se dejó depositar la resina y se añadieron dos volúmenes (referidos al volumen de la resina) de tampón formiato sódico 150 mM.

Entonces se midió el pH que debe estar en el valor aproximado de 3,00.

La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina stock se almacena a 4 °C previamente a su empleo.

5 Tampón cinasa (TC)

El tampón para el ensayo PIM-1 se componía de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 microM y BSA 0,2 mg/mL.

10 Se expresó PIM-1 humano de longitud completa y se purificó tal y como se describe en Bullock AN, y col., J.Biol.Chem. 2005, 280, 41675-82.

15 La enzima mostró una cinética lineal después de un paso de pre-activación mediante auto-fosforilación en las siguientes condiciones:

Se incubó PIM-1 1,7 microM durante 1 hora a temperatura ambiente a 28 °C en presencia de ATP 125 microM.

20 Condiciones de ensayo

Concentración de ATP: 200 microM

³³P-γ-ATP: 6 nM

25 Concentración de enzima: 1 nM

Concentración del sustrato Aktide (Chemical Abstract Service Registry Number 324029-01-8): 25 microM

30 Ensayo dowex robotizado

La mezcla de ensayo consistía en:

1) Mezcla de enzima 3x (preparada en Tampón Cinasa 3X), 5 microL/pocillo

35 2) Mezcla de ATP y sustrato 3x (preparada en ddH₂O), junto con ³³P-γ-ATP, 5 microL/pocillo

3) Compuestos del ensayo 3x (diluidos en ddH₂O – DMSO 3% –) 5 microL/pocillo

40 Véase a continuación la dilución de los compuestos y el esquema de ensayo

Dilución de los compuestos

45 Para la determinación del IC₅₀, los compuestos de ensayo se recibieron como una solución 1 mM en DMSO 100% y se distribuyeron en placas de 96 pocillos: los compuestos se colocan en la primera columna de una nueva placa de 96 pocillos (A1 a G1), 100 microL/pocillo.

50 Se utiliza una estación automatizada (Biomek FX, Beckman) para las diluciones en serie, produciendo diluciones 1:3 en DMSO 100%, desde la línea A1 a A10, para todos los compuestos de la columna. Adicionalmente, se preparan 4-5 copias de placas hijas mediante el reformateo de 5 microL de éste primer grupo de placas de dilución al 100% en DMSO en placas de 384 pocillos profundos: se descongela una copia de estas placas de dilución en serie con los compuestos de ensayo el día del estudio, se reconstituye a la concentración de trabajo (3 veces la concentración final) con agua 162 microL/pocillo y se utiliza para los ensayos de determinación de IC₅₀. En un experimento estándar, la concentración más alta (3X) de los compuestos es típicamente 30 microM, mientras que la más baja es típicamente 1,5 nM.

55 Cada placa de 384 pocillos genera por lo menos una curva del inhibidor estándar estaurosporina y pocillos de referencia (actividad de enzima total vs actividad no enzimática) para la evaluación de Z' y la relación de señal respecto a fondo (S/F).

60 Esquema de ensayo

65 Se preparan placas de 384 pocillos con fondo en V (placas de ensayo) con 5 microL del compuesto diluido tal y como se describió previamente (3X) y se colocan en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot dispone de un cabezal de pipeteo de 384 puntas para el comienzo del ensayo, además de un cabezal de 96 puntas para dispensar la resina) junto con un reservorio para la mezcla de enzima (3X) y otro para la mezcla de ATP (3X).

Los datos se analizan mediante una versión personalizada internamente del paquete de software "Assay Explorer" que proporciona ajustes sigmoidales de las 10 curvas de dilución para la determinación del IC₅₀ en los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de éxito.

5 Método para el ensayo de inhibición de cinasa PIM-2: técnica Dowex

Tampón cinasa (TC)

10 El tampón para el ensayo de PIM-2 se componía de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 microM y BSA 0,2 mg/mL.

Se expresó PIM-2 humano de longitud completa y se purificó como se describe en Fedorov O, y col., PNAS 2007 104, 51, 20523-28.

15 Condiciones de ensayo (concentraciones finales)

Concentración de enzima = 1,5 nM

Sustrato Aktide (Chemical Abstract Service Registry Number 324029-01-8) = 5 microM

20 ATP = 4 microM

³³P-γ-ATP = 1 nM

25 Ensayo Dowex robotizado

Véase previamente: el mismo procedimiento que el descrito para PIM-1.

30 La Tabla A a continuación informa de los datos experimentales de algunos compuestos representativos de la invención de fórmula (I) probados con enzimas MPS1, PIM-1 y PIM-2 en los ensayos de cinasas in vitro específicos descritos previamente (IC₅₀ microM).

35 La Tabla A a continuación, informa también de la actividad inhibidora de algunos de los compuestos más similares en la técnica anterior. Los Compuestos Ref. 1, 2, 3 y 4 corresponden respectivamente a los compuestos codificados como M3, N9, N4 y N10 en la solicitud de patente WO2008/065054 citada previamente; estos compuestos corresponden respectivamente al tercero, el quinto, el séptimo y el sexto de los compuestos no reivindicados de la presente invención.

Tabla A

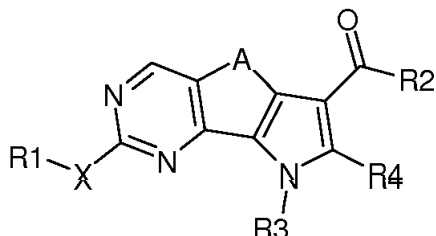
Compuesto no.	Nombre	IC ₅₀ MPS1 (microM)	IC ₅₀ PIM-1 (microM)	IC ₅₀ PIM-2 (microM)
Comp Ref. 1	2-amino-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida (M3)	>10	>10	>10
Comp Ref. 2	2-amino-8-fenil-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida (N9)	>5	>5	>10
Comp Ref. 3	2-amino-9-metil-8-fenil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida (N4)	>5	>5	>10
Comp Ref. 4	2-amino-9-metil-8-fenil-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida (N10)	>5	>5	>10
3	N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	0,099	>10	>10
7	2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	0,023	0,748	>5
16	N-(2,6-dietilfenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-8-carboxamida	0,132	>10	>10
22	2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	0,382	0,016	0,024
25	9-(2-hidroxietil)-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	2,443	0,133	0,540
29	9-(2-hidroxietil)-8-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	2,940	0,087	0,408

ES 2 602 791 T3

30	8-metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-9H-pirrololo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	0,622	0,004	0,012
32	2-(metilsulfanil)-9-(piperidin-4-il)-6,9-dihidro-5H-pirrololo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	>10	0,074	0,159
33	9-(<i>cis</i> 4-aminociclohexil)-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrololo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	1,550	0,005	0,007
34	9-(<i>cis</i> 4-aminociclohexil)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrololo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	0,855	0,0008	0,001
35	2-(metilsulfanil)-9-(piperidin-4-il)-9H-pirrololo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	4,552	0,007	0,023
36	2-(metilsulfanil)-9H-pirrololo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	0,814	0,013	0,046
38	Clorhidrato de 9-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrololo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida	2,944	0,024	0,034

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 1.
2.

donde

10 R1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

15 R2 es un grupo seleccionado entre -NR''R''' y -OR'', donde R'' y R''' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo;

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

25 R4 es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

30 X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre -NR', -O- y -S-, donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

35 A es un grupo seleccionado entre -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH₂- y -CH₂-C(CH₃)₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 donde:

X es un grupo -NR' y R2 es un grupo -NHR'', donde R'' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo.

- 45 3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 o 2 donde:

X es un grupo -NR'; R2 es un grupo -NHR'', donde R'' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo.

- 50 4. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 donde:

X es un grupo -O- y R2 es un grupo -NHR''.

- 55 5. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 o 4 donde:

X es un grupo -O-; R2 es un grupo -NHR'', donde R'' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo.

- 60 6. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 donde:

X es un grupo -S- y R2 es un grupo -NHR''.

- 65 7. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 o 6 donde:

X es un grupo -S-; R2 es un grupo -NHR'', donde R'' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo.

- 70 8. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 donde:

X es un enlace sencillo y R2 es un grupo –NHR”.

9. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 o 8 donde:

5 X es un enlace sencillo; R2 es un grupo –NHR”, donde R” es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y arilo.

10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 el cual se selecciona entr el grupo consistente en:

10 N-(2,6-dietilfenil)-9-(metoximetil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-metilo-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

15 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

20 N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

25 N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

30 2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8,9-dimetil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

35 N-(2,6-dietilfenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

40 N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]fenil}amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

45 N-(2,6-dietilfenil)-2-[(4-{{3-(dimetilamino)propil}(metil)amino}-2-metoxifenil}amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

50 2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-feniletil]-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

2-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrol[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-8-carboxamida,

55 N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-metilpiperazin-1-il]fenil}amino)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrol[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-8-carboxamida,

60 N-(2,6-dietilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrol[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-8-carboxamida,

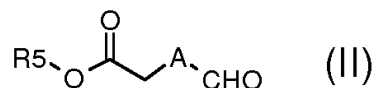
N-(2,6-dietilfenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-10-metil-5,6,7,10-tetrahidropirrol[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-8-carboxamida,

65 8-metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirrol[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,

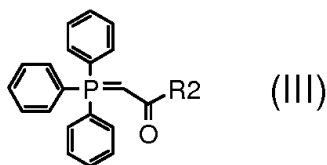
8-metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 5 2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 2-(dimetilamino)-8-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 9-(2-hidroxietyl)-8-metil-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 10 9-(2-hidroxietyl)-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 2-(dimetilamino)-8-metil-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 15 9-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 8-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 9-(2-hidroxietyl)-8-metil-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 20 8-metil-2-(metilsulfanil)-9-(propan-2-il)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 9-etyl-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 25 2-(metilsulfanil)-9-(piperidin-4-il)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 9-(cis 4-aminociclohexil)-2-(metilsulfanil)-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 9-(cis 4-aminociclohexil)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 30 2-(metilsulfanil)-9-(piperidin-4-il)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 35 2-metil-6,9-dihidro-5H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida,
 clorhidrato de 9-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida y
 clorhidrato de 9-(azepan-3-il)-2-(metilsulfanil)-9H-pirrolo[3,2-h]quinazolin-7-carboxamida.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas siguientes:

45 Etapa A) reacción de un compuesto de la fórmula (II)

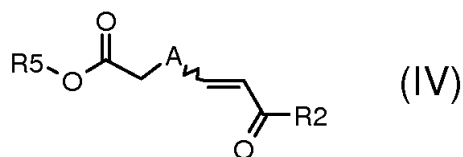


50 donde A es como se define en la reivindicación 1 excepto $-CH=CH-$ y R5 es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un compuesto de fórmula (III)



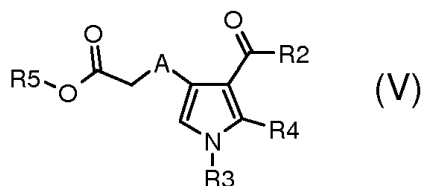
55 donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido;

Etapa B) reacción del compuesto resultante de fórmula (IV):



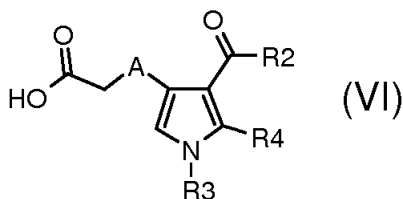
5 donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, R5 es un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y A es como se define en la reivindicación 1 excepto -CH=CH-, con isocianuro de toluenosulfonilmetilo en presencia de una base fuerte;

Etapa C) hidrólisis selectiva en condiciones ácidas o básicas el compuesto resultante de fórmula (V)



10 donde R3 y R4 son hidrógeno, A es como se define en la reivindicación 1 excepto -CH=CH-, R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido y R5 es un alquilo C₁-C₆opcionalmente sustituido para obtener un compuesto de fórmula (VI)

15



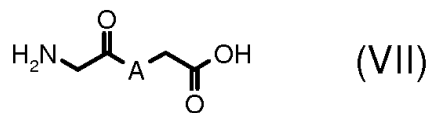
20 donde R3 y R4 son hidrógeno, A es como se define en la reivindicación 1 excepto -CH=CH-, y R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido;

20

alternativamente,

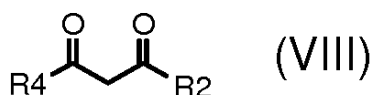
25 Etapa Ca) un compuesto de fórmula (VI) donde R3 es hidrógeno, R4 es como se define en la reivindicación 1 excepto hidrógeno, A es como se define en la reivindicación 1 excepto -CH=CH-, y R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula (VII)

25



30 donde A es como se define en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (VIII)

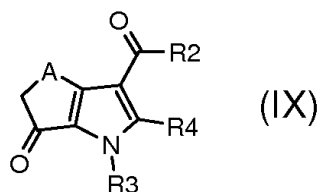
30



35 donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido y R4 es como se define en la reivindicación 1 excepto hidrógeno;

35

Etapa D) ciclización del compuesto resultante de fórmula (VI) donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, R3 es hidrógeno, R4 es como se define en la reivindicación 1, y A es como se define en la reivindicación 1 excepto -CH=CH-, en condiciones ácidas como para obtener un compuesto de fórmula (IX)



donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, R3 es hidrógeno, R4 es como se define en la reivindicación 1, A es como se define en la reivindicación 1 excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$;

5

si se necesita o se desea,

Etapa E) alquilación, un compuesto de fórmula (IX) donde R3 es hidrógeno, con un compuesto de fórmula (X):

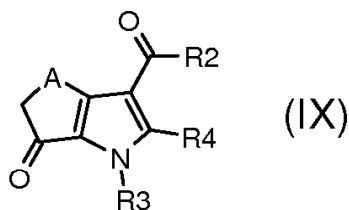
10

R3-L (X)

donde L es un grupo saliente apropiado, como mesilo, tosilo, átomo de halógeno, y R3 es como se define en la reivindicación 1 excepto hidrógeno;

15

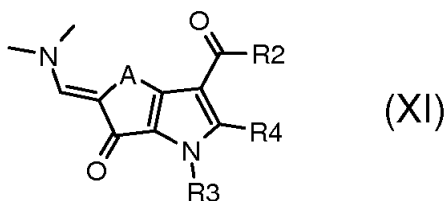
Etapa F) reacción del compuesto resultante de fórmula (IX)



20

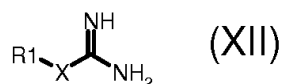
donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, R3 y R4 son como se define en la reivindicación 1, y A es como se define en la reivindicación 1 excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$, con un derivado de N,N-dimetilformamida;

Etapa G) reacción del compuesto resultante de fórmula (XI)



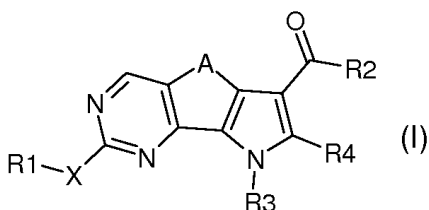
25

donde R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido, R3 y R4 son como se define en la reivindicación 1, y A es como se define en la reivindicación 1 excepto $-\text{CH}=\text{CH}-$, con un compuesto de fórmula (XII)



30

donde X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre $-\text{NR}'$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$; y R1 y R' son como se define en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (I)



35

donde X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre -NR', -O- y -S-; R2 es un alcoxi opcionalmente sustituido; A es como se define en la reivindicación 1 excepto -CH=CH-; y R1, R3, R4 y R' son como se define en la reivindicación 1; opcionalmente convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I), y, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (I).

- 5
12. Una composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, portador y/o diluyente.
- 10
13. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas del mismo como se define en la reivindicación 12 y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una combinación preparada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anticancerígena.
- 15
14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.
- 20
15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método para el tratamiento del cáncer.