687

BAKER & MCKENZIE

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6
Bogotá, Colombia

NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-118410--00007-0000
Fecha: 2010-02-08 16:24:49 Dep: 2200 DIR NUEVAS CR
Tipo: 11 PATENTES Tipo Rta: NACIONAL
Act: 444 Id: SPULSTARLGUL Folios: 462

Doctora
Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia: Expediente No. 05.118.410

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Derivados de pirazolo-*quinazolina*, *proceso* para su preparación y su uso como inhibidores de quinasa"

Solicitante: Pharmacia Italia S.p.a.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 303 DEL 9 DE OCTUBRE DE 2009, OFICIO NO. 11340 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 05-118410-00006-0000 de fecha 7 de enero de 2010:

1. Objeciones del Examinador

1.1 De la solicitud de patente

Descripción

Se recomienda por parte de su despacho hacer una revisión la totalidad de la descripción porque se encuentran términos en inglés.

Reivindicaciones

Se considera que el capítulo reivindicatorio es amplio y especulativo porque:

- en la reivindicación 1 existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel de compuestos de fórmula I para los radicales R1-R2, X y R.
- para las reivindicaciones 1-4, 10, 24-27 se encuentran términos como: cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y otros por cuanto no se especifica el número de carbonos, para los anillos no se define su tamaño y para los anillos que tienen "hetero" no se especifica el número y clase de heteroátomos que lo conforman.
- En las reivindicaciones 1 a 4 se encuentra el término "opcionalmente sustituído", el cual no define los posibles sustituyentes.
- en las reivindicaciones 1 a 8: *R y R' o R'' y R''' juntos forman un heteroarilo o* heterociclilo de 5 a 6 miembros que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional *seleccionado de O, N, S.*

Lo anterior haría que se obtuvieran un número indefinido de compuestos.
Se sugiere, también, especificar las posibles sustituciones, ej., arilo (fenilo, naftilo), heteroarilo (piridina, pirimidina).

Se considera que para la reivindicación 29 existen múltiples posibilidades de composiciones y se dice que no hay evidencia técnica del un efecto sorprendente.

Se dice, además, que el capítulo reivindicatorio no es claro porque:

La reivindicación 11 hace referencia a las tablas VI a XXI.

Las reivindicaciones 27 y 31 son redundantes porque se reclama dos veces la materia reclamada.

1.2 Unidad de Invención

Se considera que no hay unidad de invención por cuanto existirían tres grupos diferentes de reivindicaciones.

1.3 Se *establece que las reivindicaciones 12 – 23 son métodos* terapéuticos y por lo tanto no patentables.

1.4 Se considera que la reivindicación 32 no es patentable por ser de uso.

1.5 Novedad

Finalmente se considera que la presente solicitud de patente carecería de novedad por cuanto *la materia objeto de la presente invención estaría anticipada* por los documentos WO9858926 (D1), WO9609293 y WO9711704 (D3).

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 De la solicitud de patente

De acuerdo con la sugerencia de su Despacho se ha revisado la totalidad de la descripción y se han hecho las traducciones del caso.

2.2. Reivindicaciones

Se presenta un nuevo capítulo *reivindicatorio el cual se ha limitado de manera* considerable de acuerdo con lo solicitado por su Despacho.

Por otra parte dicho capítulo reivindicatorio ahora esta dirigido al derivado de pirazolo-quinazolina de formula (Ia) o (Ib) y a su composición farmacéutica. *Por lo tanto la* observación dirigida a la falta de unidad de invención se considera como superada.

Todos los términos tales como arilo, cicloalquilo, arilalquilo, hetero, "opcionalmente sustituido", etc. Se han limitado. Lo mismo ha ocurrido con la expresión "uno o más agentes quimioterapéuticos".

Las referencias a las tablas de la reivindicación 11 se han sustituido por las tablas mismas de tal manera que dicha objeción también se considera superada. A pesar de que la observación de su Despacho con relación a las reivindicaciones 27 y 31 es errada, en el nuevo capítulo reivindicatorio no aparecen dichas reivindicaciones.

Las reivindicaciones dirigidas a métodos terapéuticos o usos no aparecen en el nuevo capítulo reivindicatorio superando, de esta forma, también estas objeciones.

En cuanto a la observación dirigida a la falta de unidad de invención a pesar de que el solicitante no esta de acuerdo con la observación, el nuevo capítulo reivindicatorio solo esta dirigido a los compuestos de fórmula I y a las composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo compuesto. Por lo tanto dicha observación se considera como

respondida.

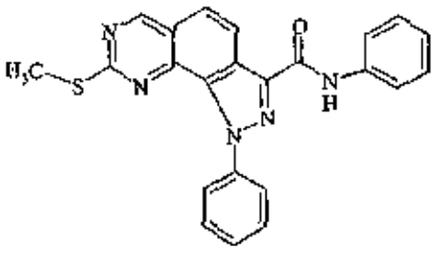
2.3. Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: "*una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida..*"

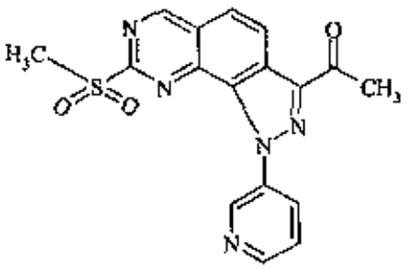
En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos WO9858926 (D1), WO9609293 (D2) y WO9711704 (D3) no son documentos del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud.

El solicitante ha revisado el cuadro preparado por su Despacho en el que se muestra una comparación entre la fórmula actualmente reivindicada y la fórmula descrita en las referencias citadas. A este respecto el solicitante comienza por hacer las siguientes precisiones:

Por favor note que la estructura química correcta del primer compuesto en comparación entre la presente solicitud y D2 debe ser:

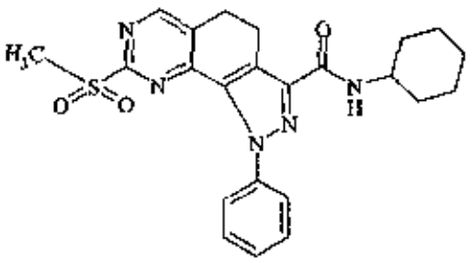


En donde el arilaminocarbonil esta unido al anillo de pirazol.
Por otro lado, la estructura química correcta del segundo compuesto en comparación entre la presente solicitud y D2 debe ser:



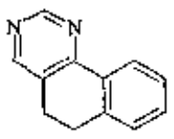
En donde el acetil esta unido al anillo de pirazol;

y la estructura química correcta del compuesto en la comparación entre la presente *solicitud* y D3 debe ser:

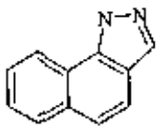


En donde el cicloalquilaminocarbonil esta unido al anillo de pirazol.

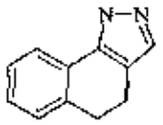
Con relación a la objeción de la falta de novedad hecha por el examinador por favor note que aunque las fórmulas descritas en las referencias citadas pueden comprender de manera general la actual fórmula reivindicada, ninguna referencia ejemplifica <u>todos</u> *los compuestos* comprendidos por la fórmula general de la presente solicitud. Además, es notorio que ninguno de los ejemplos en las referencias citadas este dentro del alcance de la presente solicitud. Específicamente, todos los compuestos ejemplificados en *D1* son *derivados* benzo[h]-5,6-dihidroquinazolina que tienen la siguiente estructura química:



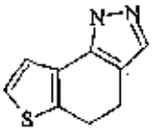
Más aún, <u>todos</u> los compuestos ejemplificados en D2 son derivados de benz[g]indazol que tienen la estructura química:



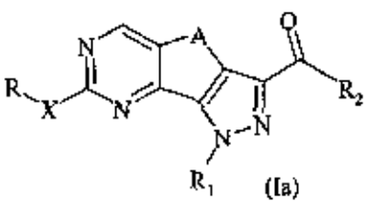
Además, todos *los compuestos ejemplificados en D3 son derivados monocíclicos* de 1H-pirazol-1-il o derivados de 1H-benz[g]indazol que tienen la siguiente estructura química:



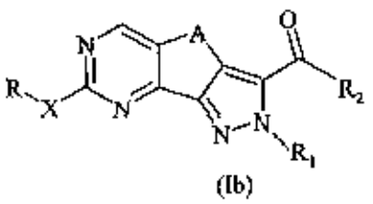
O derivados de 1H-tieno[3,2-g]indazol que tienen la siguiente estructura química:



En otras palabras, ninguno de los compuestos ejemplificados en D1, D2 o D3 es un derivado de pirazolo-quinazolina que caiga dentro de la fórmula general (Ia) o (Ib) de la presente invención:



(Ia)



(Ib)

Por lo tanto, los compuestos de la presente solicitud no se enseñan o sugieren por las referencias citadas. Teniendo en cuenta que no existe indicación de cual de las muchas posibilidades pudiera ser exitosa, resulta inadecuado y sin fundamento concluir que la invención reivindicada hubiera sido conocida u obvia simplemente porque el inventor hubiera podido ensayar cada una de las muy numerosas posibles opciones hasta eventualmente llegar al resultado exitoso. Tal sistema de ensayo y error entre las divulgaciones de la técnica anterior utilizando **la presente solicitud** como mapa de ruta representa un análisis "hindsight" o *ex-post facto* lo cual es contrario a la práctica en el área de *patentes*, por *cuanto se utiliza la información de la invención para hacer* el análisis de novedad y nivel inventivo lo cual es claramente no aceptable.

6958
694

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

DERIVADOS DE PIRAZOLO-QUINAZOLINA, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO INHIBIDORES DE QUINASA

ANTECEDENTE DE LA INVENCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados de pirazolo-quinazolina, con un proceso para su preparación, con composiciones farmacéuticas que las comprenden, y con su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento de cáncer y desórdenes de proliferación celular.

DISCUSIÓN DEL ANTECEDENTE

Varias drogas citotóxicas tales como, por ejemplo, fluorouracilo (5-FU), doxorubicina y camptotecinas, trayectorias metabólicas celulares afectadas o daño de ADN y el origen, en muchos casos, un bloqueo indirecto del ciclo celular. Por lo tanto, al producir un daño irreversible de las células tumorales y normales, estos agentes resultan en una toxicidad significativa y efectos colaterales.

A este respecto, se desean los compuestos capaces de funcionar como agentes antitumorales altamente específicos al conducir selectivamente a la detención de células tumorales y apoptosis, con eficacia comparable pero toxicidad reducida con relación a las drogas disponibles actualmente.

Es bien conocido que la progresión a través del ciclo celular se gobierna por una serie de controles de puntos de verificación, referidos de otra forma como *puntos de* restricción, que se regulan mediante una familia de enzimas conocidas como las quinasas dependientes de ciclina (cdk). En cambio, las cdks mismas se regulan en varios niveles tales como, por ejemplo, unión a ciclinas.

La activación coordinada e inactivación de diferentes complejos de ciclina/cdk es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Las transiciones G1-S y G2-M críticas se controlan mediante la activación de diferentes actividades de ciclina/cdk. En G1, la ciclina D/cdk4 y ciclina E/cdk2 se piensa median el ataque de la fase S. La progresión a través de la fase S requiere la actividad de la ciclina A/cdk2 mientras que la activación de la ciclina A/cdc2 (cdk1) y la ciclina B/cdc2 se requiere para el ataque de la *mitosis*. Para una referencia general a las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclina ver, por ejemplo, Kevin

R. Webster et al, en Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, Vol. 7 *(6), 865-887.*

Los controles de punto de verificación son defectuosos en las células tumorales debido, en parte, a la desregulación de la actividad cdk. Por ejemplo, se ha observado en células tumorales la expresión alterada de la ciclina E y los cdks, y la supresión de la inhibición del gen inhibidor cdk p27 KIP en ratones ha mostrado que resulta en una incidencia más alta de cáncer.

La evidencia creciente apoya la idea de que los cdk son enzimas limitantes de la proporción en la progresión del ciclo celular y, como tales, representan objetivos moleculares para la intervención terapéutica. En particular, la inhibición directa de la actividad de quinasa cdk/ciclina debe ser de ayuda para restringir la proliferación no regulada de una célula tumoral.

Proteínas quinasa adicionales conocidas en la técnica por estar *implicadas en el crecimiento de células cancerígenas* son las quinasas Aurora, en particular la Aurora-2.

La Aurora-2 se encontró que estaba sobre expresada en un número d diferentes tipos de tumor. Sus mapas locus de gen en

el 20q13, una región cromosomal es frecuentemente amplificada en muchos cánceres, incluye el de seno [Cancer Res. 1999,59 (9) 2041-4] y el de colon.

La amplificación 20q13 se correlaciona con un pobre pronóstico en pacientes con cáncer de seno de nodo negativo y una expresión Aurora-2 incrementada es indicativa de un pobre pronóstico y un tiempo de supervivencia disminuido en pacientes con cáncer de vejiga [J. Natl. Cancer Inst., 2002,94 (17) 1320-9]. Para una referencia general al papel del Aurora-2 en la función de centrosoma anormal en cáncer ver también Molecular Cancer Therapeutics, 2003, 2, 589-595.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Es un objeto de la invención suministrar compuestos que sean útiles para tratar desórdenes proliferativos celulares originados por y/o asociados con actividad de proteína quinasa alterada, por ejemplo actividad inhibitoria de Aurora-2 y actividad de quinasa dependiente del ciclo celular. Es otro objeto suministrar compuestos que tengan actividad inhibitoria de proteína quinasa.

La presente invención ha descubierto ahora que ciertas pirazolo-quinazolinas están involucradas con la actividad de

698 12
699

la proteína quinasa y son así útiles en terapia como agentes antitumorales y les falta, en términos tanto de toxicidad como de efectos colaterales, los inconvenientes anteriormente mencionados con drogas antitumorales habitualmente disponibles.

Más específicamente, las pirazolo-quinazolinas de la invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres que incluyen pero no están limitados a: carcinomas tal como el de vejiga, seno, colon, riñón, hígado, pulmón, que incluye cáncer de pulmón de célula pequeña, esófago, bilis-vejiga, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de célula escamoso; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide *incluyendo* leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma Hodgkin, lilnfoma no Hodgkin, linfoma de célula vellosa y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje *mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas,* síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma astrocitoma, glioma y schwanomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma,

699 17

teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular tiroides y sarcoma Kaposi.

Debido al papel clave de las quinasas de ciclo celular tal como Aurora o cdk en la regulación de la proliferación celular, estos derivados de pirazolo-quinazolina son también útiles en el tratamiento de una variedad de desórdenes proliferativos de células tal como, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, soriasis, proliferación de célula lisa vascular asociada con ateroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, como se sugirió por el hecho de que el cdk5 esté involucrado en la fosforilación de la proteína tau (J. Biochem. 117, 741-749, 1995).

Los compuestos de esta invención, como moduladores de apoptosis, pueden ser también útiles en el tratamiento de cáncer, infecciones virales, prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados VIH, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos.

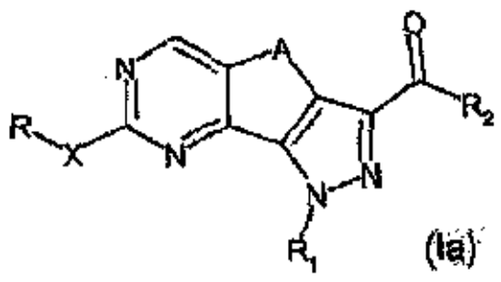
Los compuestos de la invención pueden ser útiles para inhibir la angiogénesis tumoral y la metástasis, así como también el tratamiento de rechazo por transplante de órgano y enfermedad de huésped versus injerto.

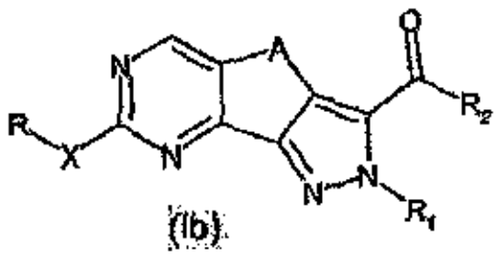
Los compuestos de la invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteínas quinasas, por ejemplo, la proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, quinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, y así ser efectivos en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas quinasa.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y prevención de alopecia inducida por radioterapia o quimioterapia.

De acuerdo con esto, en una primera modalidad, la presente invención suministra un método para tratar desórdenes proliferativos de células originados por y/o asociados con actividad de proteína quinasa alterada, como por ejemplo la actividad de Aurora-2 y actividad de quinasa dependiente del ciclo celular, al administrar a un mamífero necesitado de

éste una cantidad efectiva de derivados de pirazolo-quinazolina representados por la fórmula (Ia) o (Ib)


(Ia)


(Ib)

En donde R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de amino, alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

X es un enlace simple o un radical divalente seleccionado de -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- o $-SO_2$-, en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R y R' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

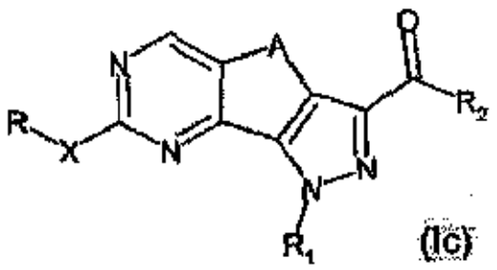
R_1, unido a uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazolo como por las fórmulas (Ia) o (Ib), representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo o, en la fórmula (Ib), R_1 es un grupo divalente $-(CH_2)_n$-NH- que está ligado a R_2 en donde n es 2 o 3;

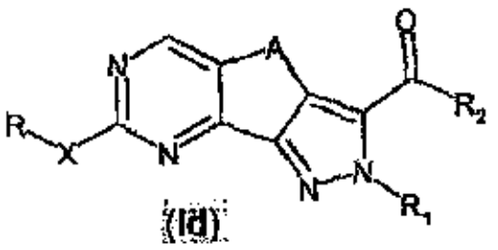
R_2 es un grupo seleccionado de -NR''R''', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' y R''' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, o cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R'' y R''' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

A es un grupo divalente seleccionado de $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ o -CH=CH-; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

703 17
704

En otra modalidad, la presente invención suministra un método para tratar desórdenes proliferativos de células originados y/o asociados con actividad de proteína quinasa alterada, actividad de quinasa dependiente del ciclo celular, al administrar a un mamífero necesitado de ello una cantidad efectiva de un derivado de pirazolo-quinazolina representado por la fórmula anterior (Ia) o (Ib).


(Ic)


(Id)

En una modalidad preferida de los métodos descritos anteriormente, el desorden proliferativo de las células se selecciona del grupo que consiste de cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos.

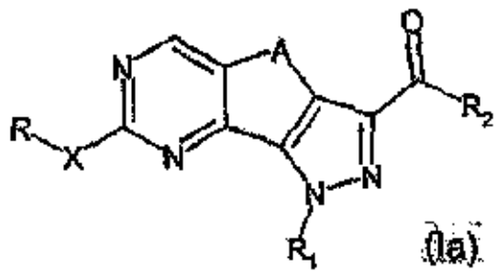
Los tipos específicos de cáncer que pueden ser tratados incluyen carcinoma, carcinoma de célula escamosa, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma,

osteosarcoma, *xeroderma* pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular tiroides, y sarcoma Kaposi.

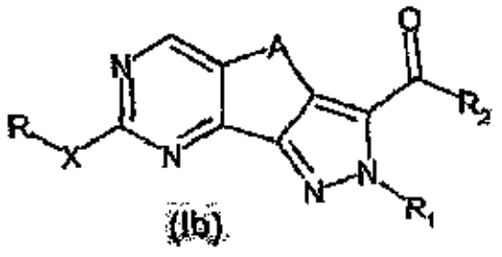
En otra modalidad preferida del método descrito anteriormente, el desorden proliferativo celular se selecciona del grupo que consiste de hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, *soriasis*, *proliferación de célula lisa* vascular asociada con ateroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica. Además, el método de la invención suministra angiogénesis tumoral e inhibición de metástasis así como también tratamiento de rechazo de transplante de órgano y enfermedad de huésped versus injerto. Los métodos de la invención también suministran inhibición del ciclo celular o inhibición dependiente de cdk/ciclina.

Además de lo anterior, los métodos objeto de la presente invención suministran tratamiento y prevención de alopecia *inducida por radioterapia o por quimioterapia*.

La presente invención suministra derivados de pirazolo-quinazolina representados por la fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

En donde R es *hidrógeno o un grupo opcionalmente* sustituido seleccionado de amino, alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

X es un enlace simple o un radical divalente seleccionado de -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- o $-SO_2$-, en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R y R' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, *O o S;*

R_1, unido a uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazolo como por las fórmulas (Ia) o (Ib), representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente

sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo o, en la fórmula (Ib), R_1 es un grupo divalente $-(CH_2)_n-NH-$ que está ligado a R_2, en donde n es 2 o 3;

R_2 es un grupo seleccionado de -NR''R''', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' y R''' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, o cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R'' y R''' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

A es un grupo divalente seleccionado de $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ o -CH=CH-; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

La presente invención también incluye métodos para sintetizar los derivados de pirazolo-quinazolina representados por la fórmula (Ia) o (Ib) que, a menos que se establezca otra cosa, puede estar convenientemente agrupado y definido como los

compuestos fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados pirazolo-quinazolina de la fórmula (I) también están incluidos en la presente invención.

Una apreciación más completa de la invención y muchas de las ventajas relacionadas con ésta serán fácilmente obtenidas en la medida en que se entiende mejor mediante referencia a la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Varios compuestos heterocíclicos son conocidos en la técnica como inhibidores de proteína quinasa. Como un ejemplo, 2-carboxamido-pirazoles y 2-ureído-pirazoles, y derivados de estos, han sido descritos como *inhibidores de proteína quinasa en las solicitudes de patente internacional* WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 y WO 02/70515, todas a nombre del mismo solicitante.

Los compuestos bicíclicos fusionados que comprenden porciones de pirazolo y que poseen actividad inhibitoria de quinasa también han sido descritos en la WO 00/69846, WO 02/12242 así como también WO 03/028720 y aún la solicitud de patente US no publicada 60/381092 (presentada en Mayo 17, 2002), todas a nombre del mismo solicitante.

Los derivados tricíclicos fusionados que poseen actividad inhibitoria de quinasa también son descritos en dos solicitudes copendientes PCT/EP03/01594 y PCT/US03/04844 (ambas reivindicando prioridad de Febrero 19, 2002 de las solicitudes US No. 60/357918 y No. 60/357960, respectivamente) y con este incorporado como referencia; ninguna de dichas aplicaciones describe específicamente los derivados en referencia.

Además, los derivados de pirimidina policíclica fusionada como inhibidor de proteína quinasa también son descritos en la solicitud de patente internacional WO 98/58926 y WO 98/28281, ambas a nombre de CellTech Therapeutics Ltd; aunque comprendidos dentro de la fórmula general de ambas solicitudes, ningún ejemplo específicode pirazolo-quinazolinas de la presente invención se ejemplifica allí.

Finalmente, los derivados de pirimidina fusionada con anillo heterocíclico para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas se describen en la WO 96/40142 a nombre de Pfizer Inc.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención pueden tener átomos de carbono asimétrico y pueden por lo tanto existir

como isómeros ópticos individuales, como mezclas racémicas o como cualquier otra mezcla que comprende una mayoría de uno o dos isómeros ópticos, los cuales pretenden todos estar dentro del alcance de la presente invención.

De manera similar, el uso de un agente antitumoral de todos los isómeros posibles y sus mezclas y tanto los metabolitos como los bio-precursores farmacéuticamente aceptables (denominados de otra forma como pro-drogas) de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención.

Las prodrogas son cualesquier compuestos covalentemente unidos que liberan la droga padre activa, de acuerdo con la fórmula (I), invivo.

En los casos cuando los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, por ejemplo tautómeros de queto-enol, cada forma tautomérica se contempla como estando incluida dentro de esta invención sea que exista en equilibrio o predominantemente en una forma.

En la presente descripción, a menos que se especifique otra cosa, con el término alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, nosotros pretendemos cualquiera de los grupos tales como, por

ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Con el término cicloalquilo C_3-C_{10} nosotros pretendemos, a menos que se especifique otra cosa, un anillo cicloalifático tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, así como también cualquier grupo cicloalquilo puenteado hasta con 10 átomos de carbono.

El término arilo incluye hidrocarburos carbocíclicos o heterocíclicos con desde 1 a 2 porciones de anillo, sea fusionados o ligados uno al otro mediante enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos es aromático; si está presente, cualquier hidrocarburo heterocíclico aromático también se refiere como grupo heteroarilo, que comprende un anillo de 5 o 6 miembros con desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S.

Ejemplos de grupos arilo de acuerdo con la invención son, 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. A menos que se especifique otra cosa, el término heterociclilo incluye heterociclos saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados de 5 o 6 miembros con desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Aparte de los heterociclos completamente insaturados, previamente referidos como heterociclos aromáticos y comprendidos por el término arilo, ejemplos de heterociclos saturados o parcialmente insaturados de acuerdo con la invención son, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolino, imidazolino, imidazolidino, pirazolidino, pirazolino, tiazolilo, tiazolidino, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidino, piperazino, morfolino y similares.

De todos los anteriores, es claro para el experto que cualquier compuesto de la invención en donde X representa un enlace sencillo tiene que estar destinado a tener un grupo R directamente ligado a la porción pirimidina.

De acuerdo con los significados de sustituyente anteriormente indicados y a menos que se especifique otra cosa, cualquiera de los grupos anteriores R, R', R1, R'' y R''' puede ser opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos,

independientemente seleccionado de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorinado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxi, alcoxi, alcoxi polifluorinado, ariloxi, arilalquiloxi, heterociclíloxi, heterociclilalquiloxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio.

A este respecto, con el término átomo halógeno nosotros significamos un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término alquilo perfluorinado nosotros significamos cualquiera de los grupos alquilo C_1-C_6 rectos o ramificados que son sustituidos por más de un átomo de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, y similares.

Con el término alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi y derivados de estos, por ejemplo, alcoxi perfluorinado, nosotros pretendemos cualquiera de los grupos alquilo, arilo o heterociclilo anteriores ligados al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno (-O-).

De todos los anteriores, es claro para la persona experta que cualquier grupo cuyo nombre sea un nombre compuesto tal como, por ejemplo, arilalquilo o heterociclilalquilo tiene que ser convencionalmente construido por las partes de las cuales este se deriva, por ejemplo, mediante un grupo alquilo que es adicionalmente sustituido por arilo o heterociclilo, en donde alquilo, arilo o heterociclilo son como se definió anteriormente.

De manera similar, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, cicloalquiloxicarbonil y

similares, incluyen grupos en donde las porciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo y heterociclilo son como se definió anteriormente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácido inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maléico, ttartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salisílico, así como también las sales con las bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, los metales alcalinos o alcalino térreos, hidróxidos de sodio, potasio, calcio o magnesio, carbonatos o bicarbonatos, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

De acuerdo con una primera modalidad de la invención dirigida a los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), los derivados preferidos son aquellos en donde X es un grupo -NH- y R_2 es un grupo seleccionado de -NHR'', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquil-alquilo, arilo,

arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; y R, R_1 y A son como se definió anteriormente.

También preferidos son los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en donde X es un grupo -O- y R_2 es un grupo seleccionado de -NHR'', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; y R, R_1 y A son como se definió anteriormente.

También preferidos son los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en donde X es un grupo -S- y R_2 es un grupo seleccionado de -NHR'', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquil cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; y R, R_1 y A son como se definió anteriormente.

Aún más preferido, dentro de los anteriores casos de compuestos (Ia) o (Ib) están aquellos mismos derivados en donde A es un grupo $-(CH_2)_2-$.

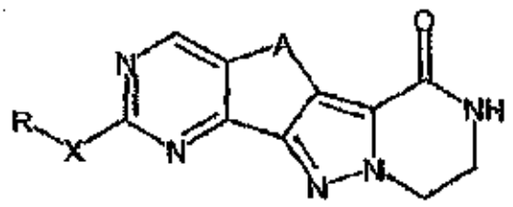
De acuerdo con otra modalidad de la invención dirigida a los compuestos de la fórmula (Ia) o (Ib), una clase de compuestos

preferidos se representa por aquellos derivados en donde X es un grupo NH-y R_2 es un grupo -NHR" o -N(OH)R" en donde R" es un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado, en donde A, R y R_1 son como se definió anteriormente.

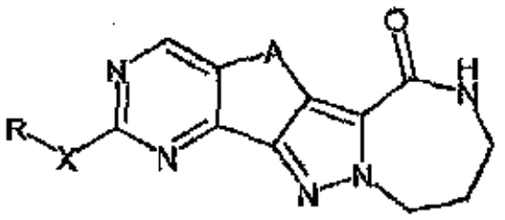
Otra clase de compuestos preferidos de la invención de fórmula (Ia) o (Ib) se representa por los derivados en donde X es un grupo -O- y R_2 es un grupo -NHR" o -N(OH)R" en donde R" es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado C_1-C_4; y en donde A, R y R_1 son como se definió anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención de fórmula (Ia) o (Ib) se representa por los derivados donde X es un grupo -S- y R_2 es un grupo -NHR" o -N(OH)R" en donde R" es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado C_1-C_4; y en donde A, R y R_1 son como se definió anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención de fórmula (Ib) se representan mediante los derivados en donde R, X y A son como se definió anteriormente y R_1 y R_2 están ligados juntos a través de un grupo divalente $-(CH_2)_n$-NH- con el fin de dar origen a:



n=2



n=3

También preferidas dentro de la clase anterior de derivados de fórmula (IA) y (IB), están los compuestos en donde A es un grupo seleccionado de $-CH_2-C(CH_3)_2-$ o $-C(CH_3)_2-CH_2-$.

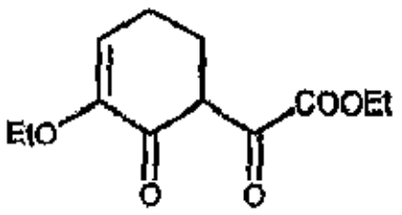
Para una referencia *a cualquier compuesto específico de* fórmula (IA) y (IB) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, ver la sección experimental y las reivindicaciones.

Como de indicó anteriormente, un objeto adicional de la presente invención se representa mediante un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) cuya fórmula, a menos *que se especifique otra cosa, esta tiene que estar destinada* a comprender los derivados de la fórmula (IA) y (IB).

Por la tanto los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de estos se puede obtener mediante un proceso que comprende:

(1) cuando A es un grupo $-(CH_2)-$:

et. 1) hace reaccionar 2-etoxi-2-ciclohexen-1-ona con dietiloxolato, de la presencia de litio (bis-trimetilsilil) amida [LiN(TMS)2], con el fin de obtener un compuesto de fórmula (II)



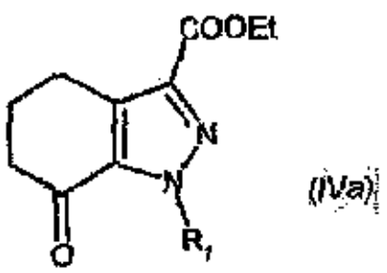
(II)

y tratarlo con un derivado de hidrazina de la fórmula (III)

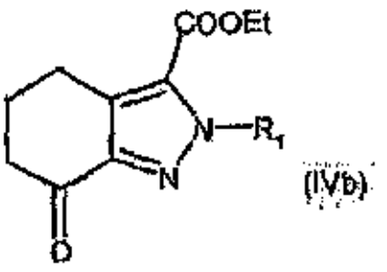
$$R_1\text{-}NHNH_2 \quad (III)$$

En donde R_1 tiene los significados anteriormente reportados, de acuerdo a las condiciones operativas establecidas en cualquiera de las etapas (et. 2a), (et. 2b) o (et. 2c)

et. 2a) en la presencia de un alcohol inferior con el fin de obtener un mezcla de los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb)



(IVa)



(IVb)

En donde R_1 es como se reportó anteriormente, y separar su mezcla en los compuestos simples, (IVa) y (IVb);

et. 2b) en la presencia de acido acético con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IVa);

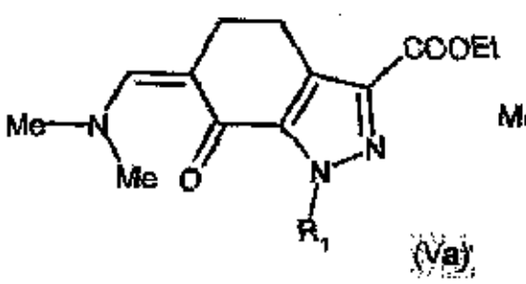
et. 2c) al aquilatar un compuesto de fórmula (IVa) que es obténido en la etapa (et. 2a) o (et. 2b) y en donde R_1 es hidrógeno con los compuestos de fórmula (IVc)

R_1Y (IVc)

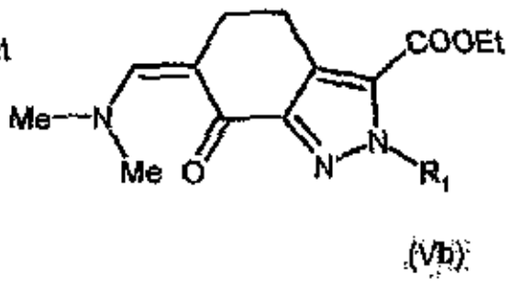
En donde Y es un grupo saliente *adecuado como mesilo*, tosilo, halógeno con el fin de obtener una mezcla de compuestos fórmula (IVa) y (IVb) en donde R_1 es como se definió anteriormente y separar su mezcla en los compuestos (IVa) y (IVb);

et.3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVa) preparado de acuerdo con una cualquiera de las etapas

(et.2a), (et.2b) o (et.2c), o de fórmula(IVb) preparado de acuerdo con las etapas (et.2a) o (et.2c), con dimetilformamida-di-terc-butilacetal para obtener un compuesto de fórmula (Va) o (Vb).

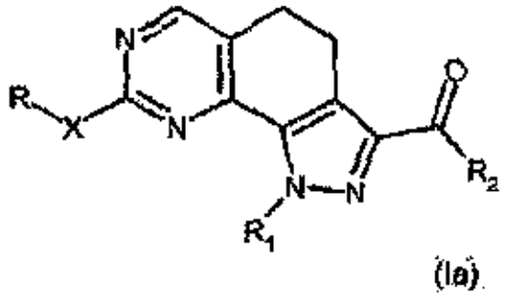


(Va)

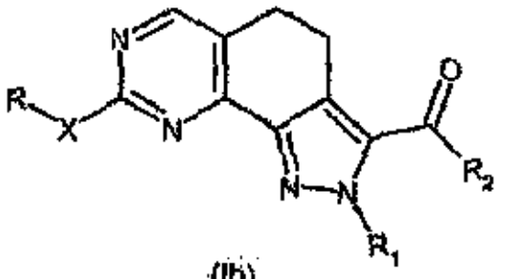


(Vb)

En donde R_1 escomo se reportó anteriormente; y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) de acuerdo una cualquiera de las etapas alternativas (et. 4a), (et. 4b) o (et. 4c) et. 4a) con guanidina con el fin de obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

Donde R-X-es amino, R_2 es etoxi, y R_1 es como se definió anteriormente; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

et. 4b) con un derivado de guanidina de fórmula (VI)

R-NH-C (--NH) NH2 (VI)

donde R es como se reportó anteriormente con el fin de obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R y R_1 son como se reportó anteriormente, X es -NH-, y R_2 es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

et. 4c) con una alquilisotiourea de fórmula (VII)

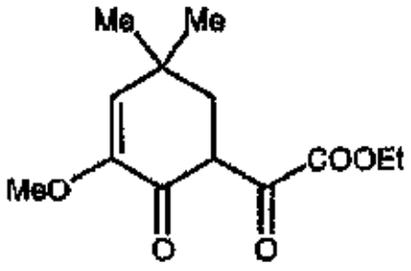
R-S-C(=NH)NH_2 (VII)

Donde R es como se reportó anteriormente con el fin de obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R y R_1 son como se reportó anteriormente, X es -S- y R_2 es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

et. 4d) con metilisourea con el fin de obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R_1 es como se reportó anteriormente R es metilo, X es -O- y R_2 es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

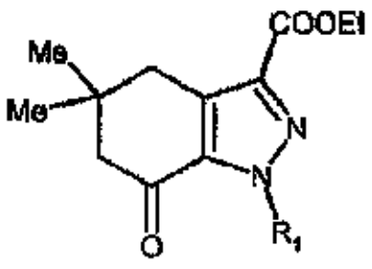
(2) en donde A es un grupo-$C(CH_3)_2-CH_2-$:

et. 5) hacer reaccionar 2-metoxi-4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona con dietil oxalato, en la presencia de $[LiN(TMS)_2]$, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (VIII)

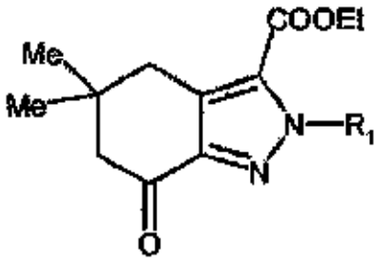


(VIII)

et. 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un derivado de hidrazina de fórmula (III) de acuerdo a una cualquiera de las etapas previas (et. 2a) o (et. 2b) con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb)



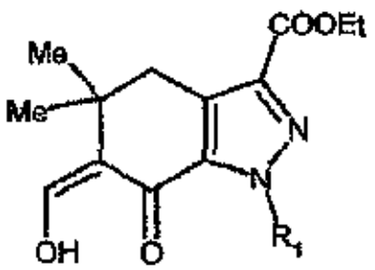
(IXa)



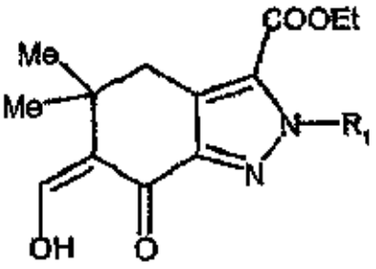
(IXb)

en donde R_1 es como se reportó anteriormente;

et. 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) con formato de etilo en condiciones básicas con el fin de obtener un compuesto de fórmula (Xa) o (Xb)

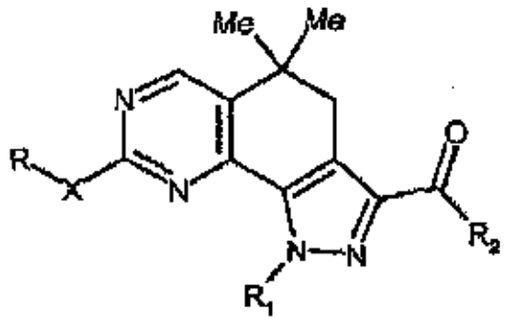


(Xa)

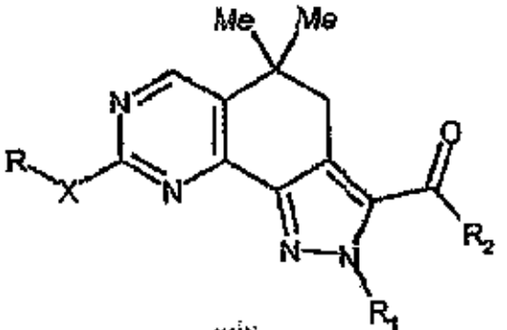


(Xb)

et. 8) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Xa) o (Xb) con guanidina o un derivado de guanidina de fórmula (VI), con el fin de obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)

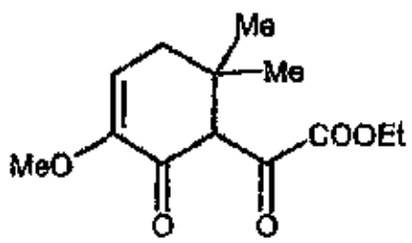


(Ib)

en donde R y R_1 son como se reportó anteriormente, X es -NH-, y R_2 es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

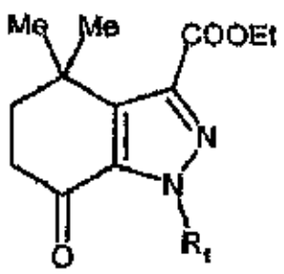
(3) cuando A es un grupo $-CH_2-C(CH_3)_2-$:

et. 9) hacer reaccionar 2-metoxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona con dietil oxalato en la presencia de hidruro de sodio, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XI)

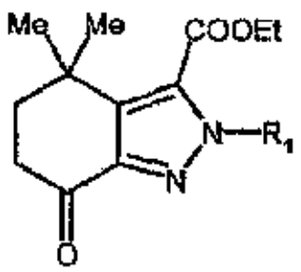


(XI)

et. 10) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con derivado de hidrazina de fórmula (III) de acuerdo a una cualquiera de las etapas (et. 2a) o (et. 2b) con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XI o (XIIb)



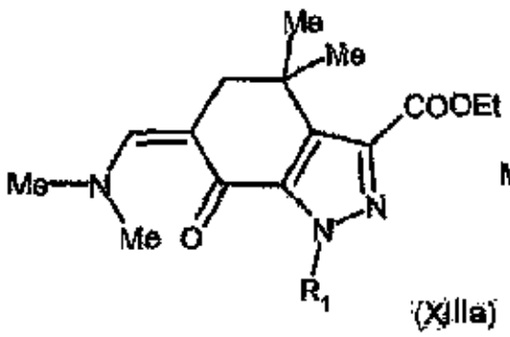
(XIIa)



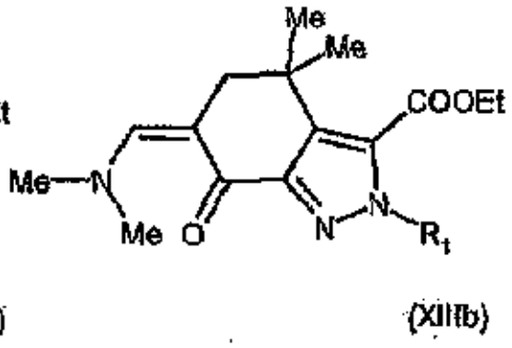
(XIIb)

en donde R_1 como se reportó anteriormente;

et. 11) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIa) o (XIIb) con dimetilformamida-di-terc-butilacetalo con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb)

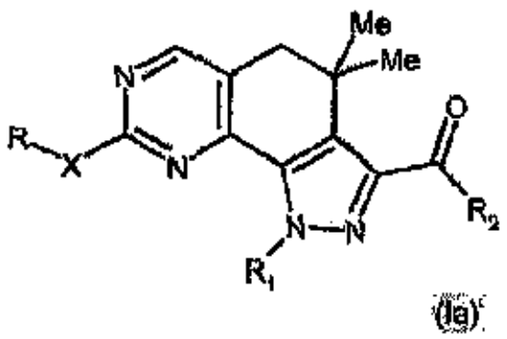


(XIIIa)

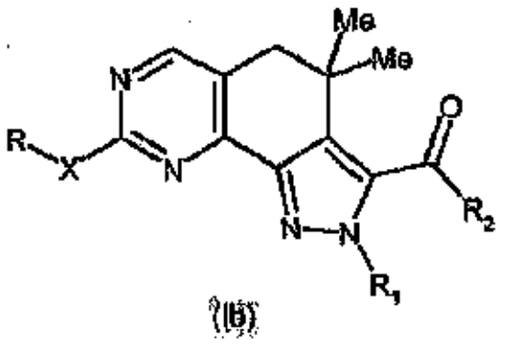


(XIIIb)

et. 12) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIb) con un derivado de guanidina de fórmula (VI), con el fin de obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



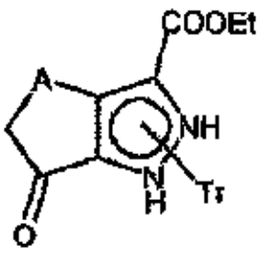
(Ib)

En donde R y R_1 son como se reportó anteriormente, X es -NH-, y R_2 es etoxi; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

(4) cuando, en la fórmula (Ib), A es un grupo $-(CH_2)_2-$, grupo $-CH_2-C(CH_3)_2-$, grupo $-C(CH_3)_2-CH_2-$, R_1 esta directamente ligado

a R_2 con el fin de producir una estructura de anillo tetracíclica:

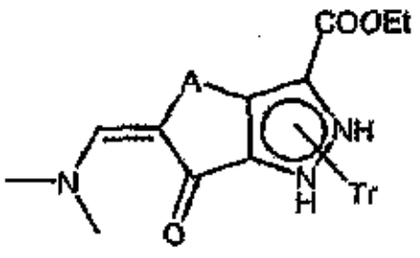
et.13) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula,(IV), (IX), (XII) en donde R_1 es hidrógeno, obtenido de acuerdo a (et.2), (et.6), (et.10) del proceso, con cloruro de trifenilmetilo con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XIV).



(XIV)

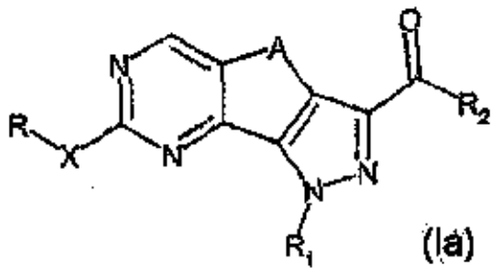
En donde Tr representa tritil(trifenilmetil);

Et.14) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con dimetilformamida-di-terc-butilacetato, como se estableció en la etapa (et.3), con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XV)

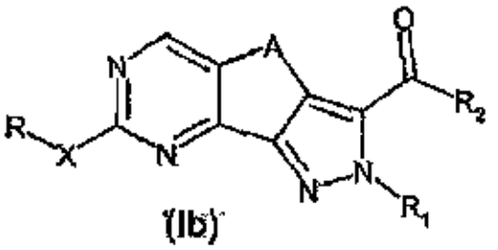


(XV)

et.15) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) con un derivado de guanidina adecuado de fórmula (VI), como se estableció en la etapa (et.4b), con el fin de obtener un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib).



(Ia)



(Ib)

donde R es como se definió anteriormente, A es un grupo $-(CH_2)_2-$, grupo $-CH_2-C(CH_3)_2$, grupo $-C(CH_3)_2-CH_2-$, X es NH, R_1 es tritilo y R_2 es etoxi;

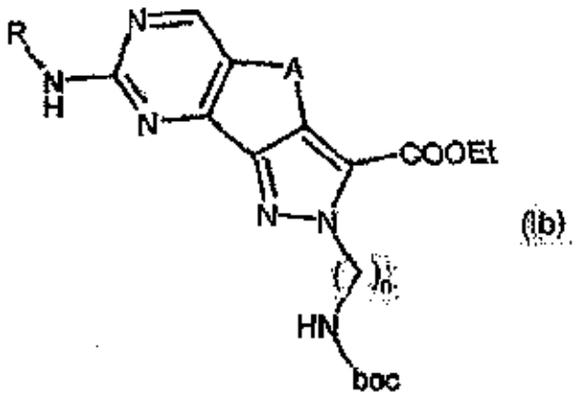
et.16) hacer reaccionar el compuesto anterior de la Fórmula (Ia) o (Ib) bajo condiciones acídicas, con el fin de obtener el compuesto correspondiente de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R_1 es hidrógeno;

et.17) hacer reaccionar el compuesto anterior de fórmula (Ia) o (Ib) con un agente aquilatante adecuado de fórmula (XVI) en la presencia de terc-butilato de litio

$$Br-(CH_2)_n-NH-BOC \qquad (XVI)$$

42
724
728

En donde n es 2 o 3, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (Ib)

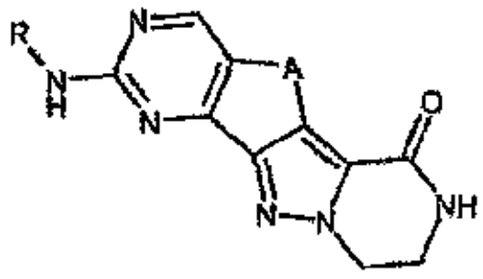


(Ib)

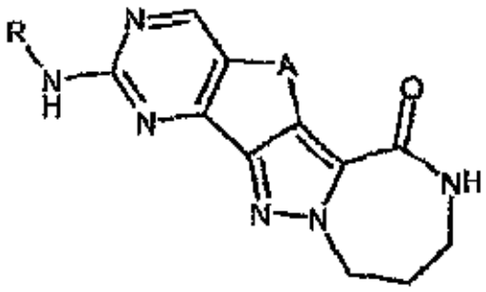
En donde A, n y R son como se definió anteriormente;

et.18) hacer reaccionar el compuesto anterior de fórmula (Ib) bajo condiciones ácidas, con el fin de convertir el grupo ter-butoxicarbonilamino y el amino (desprotección) y hacer reaccionarlo con carbonato de cesio ($CsCO_3$) con el fin de obtener uno o cualquiera de los dos compuestos de fórmula (Ib)

43
730
729



(Id; n =2)

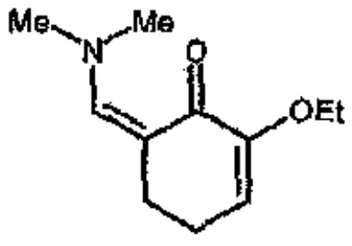


(Id; n =3)

En donde A y R es como se definió anteriormente, y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I);

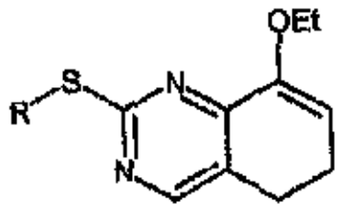
(5) cuando R_2 es un grupo voluminoso:

et.19) hacer reaccionar 2-etoxi-2-ciclohexenona con dimetilformamida-di-terc butilacetalo, como se reportó en la etapa (et.3), con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XVII)



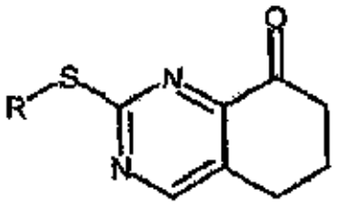
(XVII)

et.20) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con un derivado de fórmula (VII) de acuerdo a la etapa (et.4c), con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (XVIII)



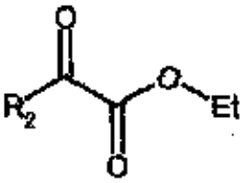
(XVIII)

En donde R es como se definió anteriormente; y subsecuentemente tratar este bajo de condiciones ácidas con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XIX)



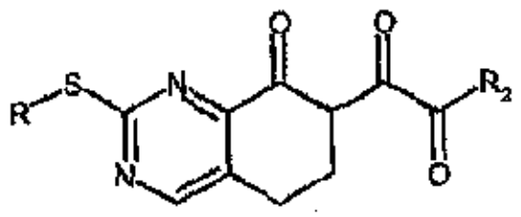
(XIX)

et.21) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XX)



(XX)

En donde R_2 es un grupo voluminoso con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XXI)

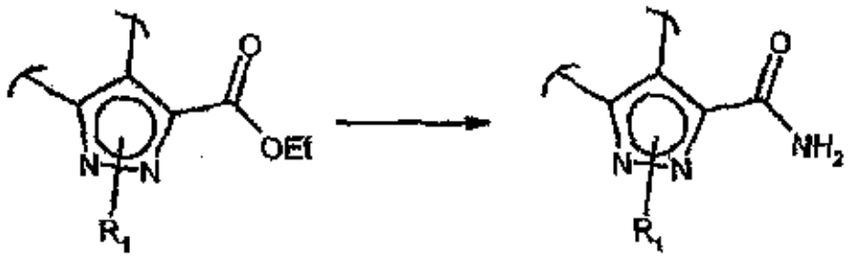


(XXI)

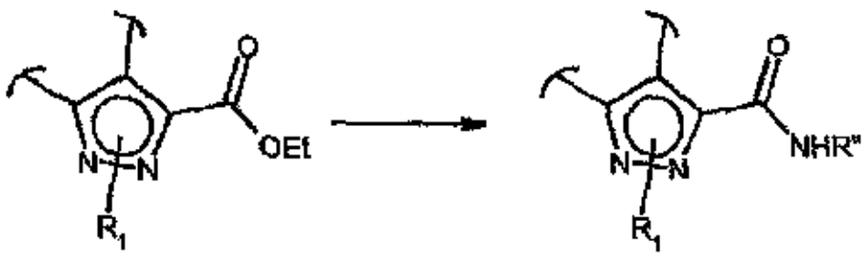
et.22) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXI) con un derivado de hidrazina de fórmula (III), según la etapa (et.1) del proceso, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I) en donde R y R_1 son como sé definió anteriormente, X es -S- y R_2 es un grupo voluminoso; y opcionalmente convertirlos en otros derivados de fórmula (I)

Como se reportó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) que son preparados de acuerdo con el proceso objeto de la invención como por ejemplo como se estableció en las etapas (et.4a), (et.4b), (et.4c), (et.8), (et.12), (et.13), (et.18), y(et.22), puede ser convenientemente convertidos en otros compuestos de fórmula (I) al operar de acuerdo con condiciones operativas bien conocidas. Como por ejemplo, los compuestos de fórmula (I).

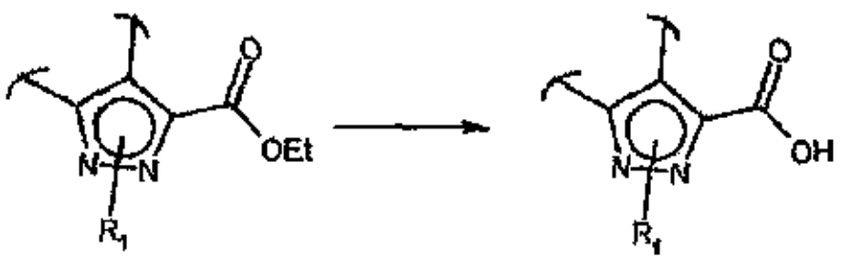
et.23) en donde R_2 es etoxi se puede convertir en los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R_2 es amino mediante el tratamiento con hidróxido de amonio



et.24) en donde R_2 es etoxi se puede convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es un grupo $-NHR''$ mediante tratamiento con una amina de fórmula $R''-NH_2$ (XXII)



et.25) en donde R_2 es etoxi se puede convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es un grupo -OH a través de hidrólisis ácida o básica

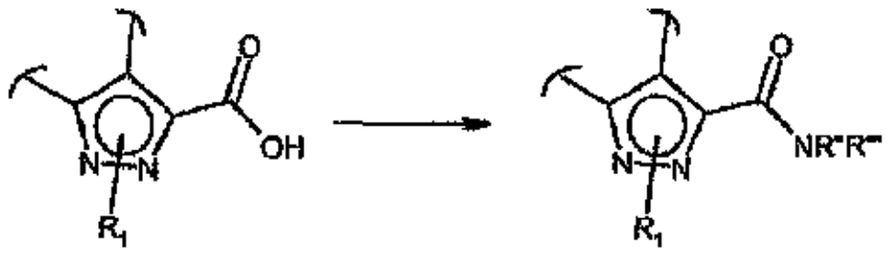


47
~~734~~
733

et.26) en donde R_2 es -OH se puede convertir en los compuestos de Fórmula (I) en donde R_2 es un grupo -NR"R" o N(OH)R", a través de la reacción con un derivado de fórmula (XXIII) o (XXIV)

R"R'''NH (XXIII) R"NHOH (XXIV)

Bajo condiciones básicas y en la presencia de un agente de condensación adecuado

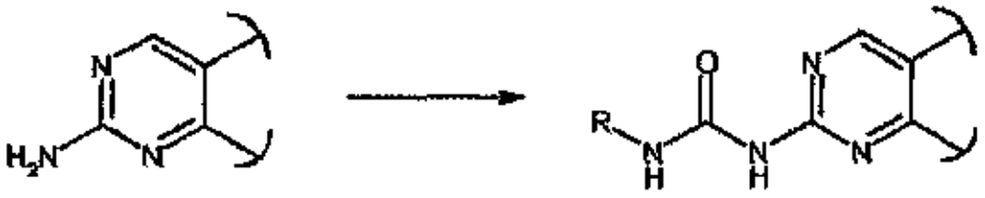


et.27) en donde R es hidrógeno y X es -NH- se puede convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es diferente de hidrógeno, como se definió anteriormente, y X es -CONH-, a través de la reacción con un haluro ácido, por ejemplo cloruro, de fórmula R-COCl (XXV)

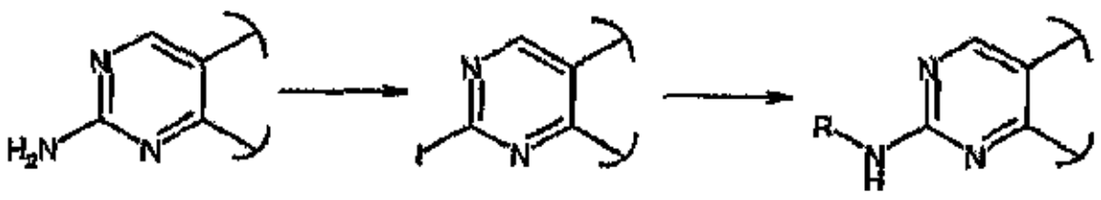


48
725
734

et.28) en donde R es hidrógeno y X es -NH- se puede convertir en los compuesto de fórmula (I) en donde R es diferente de hidrógeno, como se definió, y X es -NH-CO-NH-, a través de la reacción con un isocianato de fórmula R-NCO (XXVI)



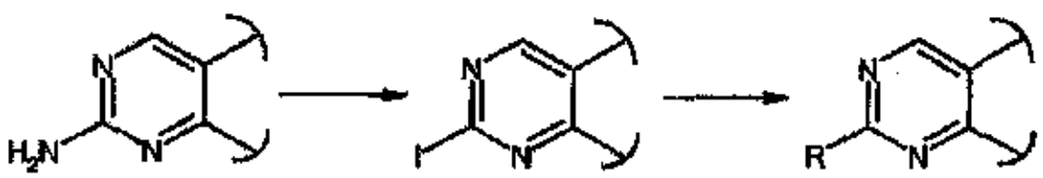
et.29) en donde R es hidrógeno y X es -NH- se puede convertir en los compuesto de fórmula (I) en donde R es arilo y X es -NH-, al convertir primero grupo amino a yodo con iso-amilnitrito y diyodometano o yoduro de cesio, en la presencia de yoduro y CuI, y al reaccionar subsecuentemente con un derivado de yodo con arilamina de fórmula $R-NH_2$ (XXVII), en la presencia de acetato de paladio y (2,2´-bis(difenilfosfino))-1,1´-binaftaleno (BINAP)



49
736
735

et.29a) en donde R es hidrógeno y X es -NH- se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo ,arilalquilo, heterociclilo, herociclilalquilo, y X es -NH-, al convertir primero el grupo amino a yodo, como se describió en la etapa previa (et.29), y al hacer reaccionar subsecuentemente el derivado de yodo con alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo, heterociclilo o heterociclilamina de fórmula RNH_2 (XXVII), en donde R es como se definió allí;

et.30) en donde R es hidrógeno y X es -NH- se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es arilo y X es un enlace sencillo, al convertir primero el grupo amino a yodo, como en la etapa anterior (et.29), y al hacer reaccionar subsecuentemente el derivado de yodo con un ácido arilborónico de fórmula $R\text{-}B(OH)_2$ (XXVIII), en la presencia de un derivado de paladio



Et.31) En donde R es hidrógeno y X es -NH- se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es alquilo o arilmetilo, mediante la reacción de un alquil-aldehido o aril-aldehido de fórmula R-CHO (XXIX) en la presencia cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$) y ácido acético

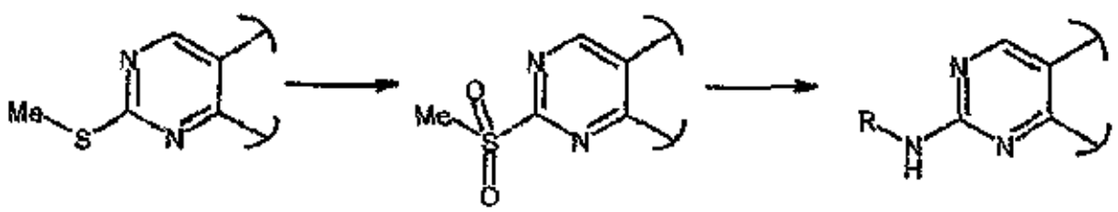


et.31a) en donde R es hidrógeno y X es -NH- se puede convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es cicloalquilo o heterocicloalquilo, mediante la reacción con una cicloalquil cetona o *heterocicloalquilcetona en* la presencia de triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$) y ácido trifluoroacético

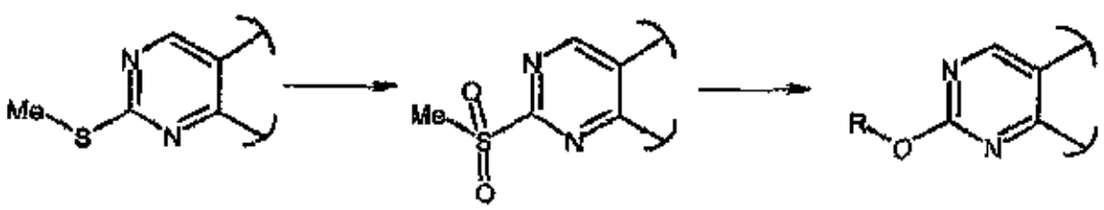


et.32) en donde R *es como se definió anteriormente*, por ejemplo, metilo, y X es -S- se puede convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterociclilo,

cicloalquil-alquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo, al convertir primero el grupo RS- en RSO_2- bajo condiciones oxidativas, y luego al hacer reaccionar el derivado de sulfonilo con una amina de fórmula $R-NH_2$ (XXVII) en donde R es un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo

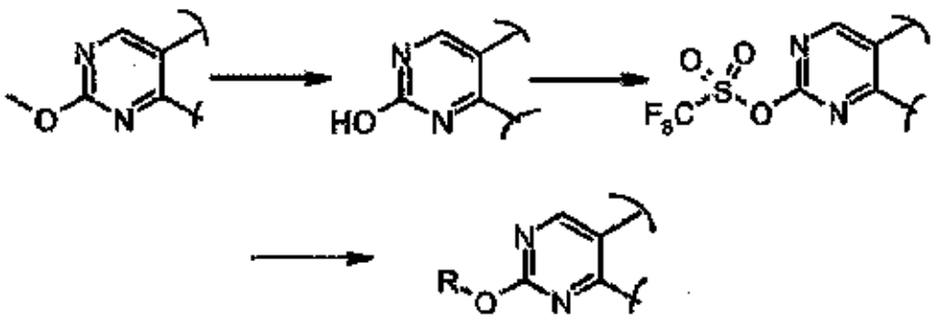


et.33) en donde R es como se definió anteriormente, por ejemplo, metilo, y X es -S- se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es como se definió en la fórmula (I) y X es -O-, al convertir primero el grupo RS- en RSO_2- como en la etapa (et.32) y al luego hacer reaccionar el derivado de sulfonilo con un compuesto de fórmula R-OH (XXX)

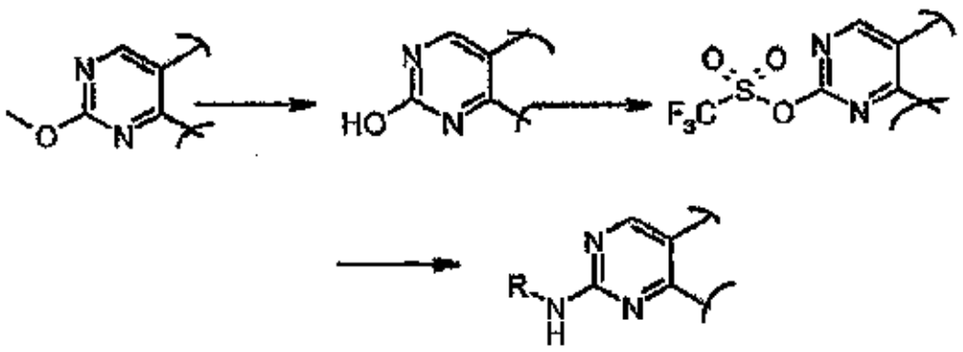


52
739
738

et.33a) en donde *R es metilo, y* X es -O- se puede convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es como se definió en la fórmula (I) y X es -O-, al convertir primero el grupo MeO- en HO-, luego hacerlo reaccionar con un agente triflatante con el fin de obtener el correspondiente trifluorometansulfonato y finalmente hacerlo reaccionar con un compuesto de fórmula R-OH (XXX)



et.33b) en donde R es metilo y X es -O- se puede convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, y X es -NH-, al convertir primero el MeO- en HO-, entonces al hacerlo reaccionar con un agente triflatante con el fin de obtener el correspondiente trifluorometanosulfonato y finalmente al hacerlo reaccionar con la amina de fórmula $R\text{-}NH_2$ (XXVII) en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos



et.33c) en donde R es metilo y X es -O- se puede convertir en los compuestos de fórmula (I) en donde R es un arilo y X es-NH-, al convertir primero el grupo MeO- en -OH, luego hacerlo reaccionar con un agente triflatante con el fin de obtener trifluorometansulfonato correspondiente y finalmente hacerlo reaccionar con una amina de fórmula RNH_2 (XXVII) en donde R es un arilo opcionalmente sustituido en la presencia de acetato de paladio y BINAP;

et.34) en donde un es un grupo $-(CH_2)_2-$ se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) en donde un es un grupo-CH=CH-, bajo condiciones operativas deshidrogenantes en la presencia de un catalizador Pd o Pt.

El proceso anterior, en cualquiera de las variantes anteriormente mencionadas, es un proceso análogo que se puede llevar un cabo de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica.

De acuerdo con las etapas (et.1) del proceso, 2-etoxi-2-ciclohexen-1-ona se hace reaccionar con dietil oxalato en la presencia de $LiN(TMS)_2$ de un solvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano o dietil éter.

De acuerdo con la etapa (et.2a), el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un derivado de hidrazina adecuado de fórmula (III), en la presencia de un alcohol inferior tal como metanol, etanol o mezclas de estos. Preferiblemente, la reacción anterior es llevada acabo en etanol a temperatura de reflujo, con el fin de obtener una mezcla de ambos compuestos de fórmulas (IVa) y (IVb) en donde el anterior está presente en cantidades mayores. Su separación en los compuestos simples (IVa) y (IVb) es llevada a cabo bajo métodos convencionales, por ejemplo, a través de HPLC preparativo.

Al trabajar de acuerdo con la etapa (et.2b) del proceso, en su lugar, esto es al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el derivado de hidrazina de fórmula (III) en la presencia de ácido acético, se obtiene un compuesto simple de fórmula (IVa). La reacción es preferiblemente llevada a cabo a temperatura ambiente de cuarto.

De acuerdo con la (et.2c) del proceso, el compuesto de fórmula (IVa) en donde R_1 es hidrógeno, reacciona con un compuesto de modo de fórmula (IVc) en la presencia de una base tal como hidruro de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente de cuarto a 100° C, con el fin de obtener una mezcla de compuestos (IVa) y (IVb) en donde el anterior está presente en cantidades mayores, y al separarlos bajo métodos convencionales, por ejemplo a través HPLC preparativo.

De acuerdo con la (et.3) del proceso, el compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) reacciona con dimetilformamida-di-terc-butilacetato, en la presencia de un solvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida, con el fin de obtener los compuestos de fórmula (Va) o (Vb), respectivamente. Preferiblemente, las reacción es llevada a cabo a temperaturas que varian desde temperatura ambiente de cuarto hasta aproximadamente 70° C.

De acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (et.4a), (et.4b), (et.4c) o (et.4d) del proceso, el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) reacciona con guanidina, sales de guanidina o derivados de estos, alquilisotiourea o metilisourea con el fin de obtener el compuesto

correspondiente de fórmula (Ia) o (Ib) a través de la formación de anillo de pirimidina.

Cualquiera de las reacciones anteriores es llevada a cabo de acuerdo con métodos convencionales. Como un ejemplo, las reacciones con guanidina o sales de estas tal como clorhidrato, carbonato o nitrato, o con el derivado guanidina de fórmula (VI), como se estableció en las etapas (et.4a) o (et.4b), son llevadas a cabo en un solvente alcoholico inferior bajo condiciones neutras o básicas, preferiblemente con etanol y etilato de sodio o con diazabicicloundeceno (DBU) a temperatura de reflujo o, alternativamente, en dimetilformamida a una temperatura que varía desde 80° C a temperatura de reflujo en la presencia de carbonato de potasio. La reacción con alquilisotiourea (VII), en (et.4c), es llevada a cabo en la presencia de acetato de potasio y en un solvente adecuado tal como dimetilformamida a temperatura de reflujo.

La reacción con metilisourea (et.4d) es llevada acabo en un solvente adecuado tal como acetonitrilo y en la presencia de una base tal como carbonato de potasio a temperatura de reflujo.

Las reacciones de las etapas (et.5) y (et.6) son llevadas acabo bajo condiciones operativas establecidas en las etapas (et.1), (et.2a) o (et.2b) y conduce a los compuestos deseados de fórmula (IXa) o (IXb), respectivamente.

etapa (et.7) del proceso es preferiblemente llevada a cabo al hacer reaccionar el derivado de fórmula (IXa) o (IXb) con etil formato bajo condiciones básicas, preferiblemente en la presencia de etilato de sodio o hidruro de sodio de un solvente adecuado tal como, por ejemplo, dietil eter, *tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura que varía desde* temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

Las condiciones de reacción de la etapa (et.8) son aquellas previamente reportadas para las etapas (et.4a y et.4b).

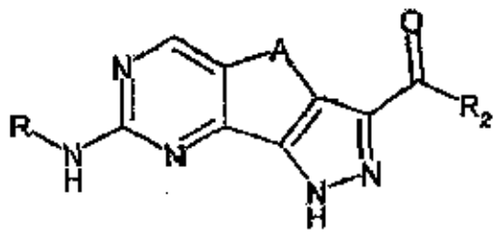
De acuerdo con la etapa (et. 9), 2-metoxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona reacciona con dietil oxalato en la presencia de hidruro de sodio en un solvente adecuado tal como dietil eter, tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura de reflujo.

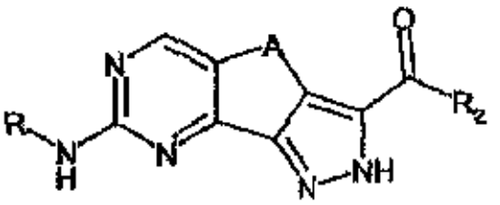
Las condiciones de reacción subsecuentes de las etapas *(et.10) son esencialmente aquellas previamente reportadas par* alas etapas (et.2a) o (et.2b), y aquellas etapas (et.11) y

(et.12) corresponden aquellos de (et.3) y (et.4a y et.4b), respectivamente.

De acuerdo con la etapa (et.13) del proceso, es claro para el experto que ambos compuestos de fórmula (IVa) y (IVb) en donde R1 es un átomo hidrógeno son forma tautoméricas de un compuesto dado que pueden ser convenientemente identificadas por tener la fórmula (IV). A este respecto, el mismo derivado reacciona con trifenilmetil cloruro con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XIV) en donde uno cualquiera de los dos átomos de nitógeno pirazol son alquilatados con un grupo tritilo (por ejemplo trifenilmetilo).

Las condiciones operativas en la etapa (et.14) y (et.15) del proceso corresponde esencialmente aquellas reportadas ya par alas etapas de (et.3) y (et.4a y et.4b). De acuerdo con la etapa (et.16), el grupo tritilo de los compuestos de fórmula (I) es removido bajo condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético y en la presencia de un solvente adecuado tal como diclorometano, con el fin de dar origen al compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R_1 es hidrógeno, en ambas formas:





Su alquilación subsecuente con un derivado de (XVI), de acuerdo a la etapa (et.17) del proceso, permite alquilatar selectivamente el átomo de nitrógeno pirazol que está en proximidad del grupo -COOEt; esta reacción se puede llevar acabo con terc-butilato de litio y en un solvente adecuado, tal como dioxano, dietil éter o tetrahidrofurano.

De acuerdo con la etapa (et.18), el compuesto anterior es convertido primero en el derivado amino libre al trabajar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo bajo condiciones ácidas, preferiblemente con ácido clorhídrico, en un solvente adecuado tal como dioxano a temperatura de reflujo, y subsecuentemente ciclizado al derivado tetraciclíco deseado en la presencia de una base tal como carbonato de cesio ($CsCO_3$) y en un solvente adecuado tal como un alcohol inferior preferiblemente metanol, que varía de una temperatura ambiente a reflujo.

Las condiciones operativas de las etapas (et.19) y (et.20) del proceso corresponden esencialmente a aquellas ya reportadas para las etapas (et.3) y (et.4c); el tratamiento a

60
747
746

sido subsecuente del compuesto de fórmula (XVIII) al compuesto de fórmula (XIX) es preferiblemente llevado acabo con una solución acuosa de ácido acético a una temperatura aproximadamente de 100°C.

De acuerdo con la etapa (et.21), el compuesto de fórmula (XIX) reacciona con un derivado adecuado de fórmula (XX) en la presencia de hidruro de sodio y en un solvente adecuado, por ejemplo, dietileter, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura que varía desde aproximadamente -50°C a temperatura ambiente.

Las condiciones operativas de la etapa (et.22) esencialmente corresponden a aquellas de la etapa (et.1) del proceso.

Como se indicó los compuestos de fórmula (I) preparados así pueden ser fácilmente convertidos en varios otros compuestos de fórmula (I) de la invención.

Como en ejemplo, los compuesto de fórmula (I) que llevan R_2 como un grupo de etoxi, o aun como un grupo de alcoxi, se pueden convertir en una variedad de derivados de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica para convetir grupos carboxiester (-$COOR_2$) en carboxamidas (-$CONH_2$), N-carboxamidas han sido sustituidas (-CONHR") y ácidos carboxílicos (-COOH), por ejemplo como se reportó en las etapas (et.23), (et.24) y (et.25).

Las condiciones operativas son aquellas ampliamente conocidas en la técnica que pueden comprender, por ejemplo en la conversión del grupo carboxiester en un grupo carboxamida, la reacción con amonio e hidróxido de amonio en la presencia de un solvente adecuado tal como un alcohol inferior dimetilformamida o mezclas de estos; preferiblemente la reacción es llevada acabo con hidróxido de amonio en una mezcla de metanol/dimetilformamida, a una temperatura que varía desde aproximadamente desde 50°C a aproximadamente 100°C.

Las condiciones operativas análogas aplican en la preparación de carboxamidas N- sustituidas en donde una amina primaria adecuada se utiliza en lugar de amonio o hidróxido de amonio.

De manera similar, los grupos carboxiéster se pueden convertir en derivados de ácido carboxílico a través de condiciones básicas o acidas, ampliamente conocidas en la técnica.

De acuerdo a la etapa (et.26)del proceso, los compuestos de fórmula (1) en donde R_2 es hidroxi (-COOH) se puede convertir en derivados de corboxamido (-CONR"R"') o [-CON (OH)R"] en donde R" y R"' son como se indicó anteriormente, también inclusive los compuestos en donde R" y R"' forman, como adjunto con el átomo de nitrógeno al cual ellos estén unidos, un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros que

62

748

contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S.

La reacción es llevada acabo en la presencia de un amino de fórmula (XXIII) o de un compuesto de fórmula (XXIV), como puede ser el caso, a condiciones básicas, preferiblemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un solvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o dioxano, y en la presencia de un agente de condensación adecuado tal como N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N- (3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidroclorido (EDCI) o O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametilisouronio tetrafluoroborato (TBTU); las cantidades catalíticas de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) también se pueden requerir.

Además, los compuestos de fórmula (I) en donde R-NH-es un grupo amino (-NH_2) puede ser fácilmente convertido en los correspondientes derivados carboxamido (-NHCOR) o ureido (-NHCONHR), como se estableció en las etapas (et.27) o (et.28) del proceso, respectivamente. Típicamente, la reacción con isocianato s desarrolla con hidruro de sodio en dimetilformamida aunque aquel con cloruro ácido puede ser llevado acabo en solvente adecuado tal como piridina,

63
750
749

tetrahidrofurano, etil acetato o dioxano, o una mezcla de ellos a una temperatura ambiente

Los compuesto de (I) en donde R-NH- representa un arilamino o un grupo heteroarilo amino, se pueden obtener mediante los correspondientes yodo derivados los cuales, a su ves, pueden ser preparados, mediante los compuestos de fórmula (I) en donde R-NH-es amino, como en la etapa (et.29) del proceso.

La preparación de los derivados de yodo se pueden llevar a cabo en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dietileter o dimetoxietano ,a una temperatura que varía desde temperatura ambiente a aproximadamente 70°C, y durante un tiempo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 48 horas.

La conversión subsecuente del yodo derivado, se puede llevar a cabo en un solvente adecuado tal como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo y en la presencia de cantidades catalíticas de acetato de paladio, (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base tal como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a un temperatura que varía desde temperatura ambiente a 110°C y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.

Se pueden obtener los compuestos de fórmula (I) en donde R es arilo y X es un enlace simple, como se reportó en la etapa

(et.30), del derivado de yodo anteriormente mencionado mediante la reacción con ácidos arilborónicos de fórmula (XXVIII) en un solvente adecuado tal como dimetilformamida, diclorometano, metanol, dimetoxietano o acetonitrilo, en la presencia de tris(dibenzilideneacetona) dipaladio (0) o tetrakis trifenilfosfino paladio [$Pd(PPh_3)_4$], opcionalmente en la presencia de fluoruro de cesio, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente a 100°C.

Los compuestos de fórmula (I) en donde RNH- representa un alquilamino, cicloalquilamino, cicloalquil-alquilamino, heterociclilamino, heterociclilalquilamino se pueden obtener del correspondiente derivado de yodo como se estableció en la etapa (et.29a) del proceso. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado tal como dimetilformamida, dioxano o acetonitrilo o sin solvente a una temperatura que varía desde 40°C a 120°C durante un tiempo que varía de 3 a 18 horas.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R-NH-es amino pueden ser convertidos en los derivados de alquilamino o arilmetilamino de fórmula (I) como se reportó en (et.31), al operar en un solvente adecuado con una mezcla de solventes, por ejemplo, comprometiendo una mezcla 1: 1: 1 de ácido acético, metanol y agua.

65
752
751

Los compuestos de fórmula (1) en donde R-NH- es amino se pueden convertir en los correspondientes derivados cicloalquilamino o heterocicloalquilamino de fórmula (I) como se reportó en (et.31a), al operar en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R-X- representa un grupo alquiltio (R-S-) se pueden se pueden convertir en una variedad de compuestos de fórmula (1) en donde X es-NH-, al oxidar primero el grupo alquiltio a alquilsulfonilo y al reemplazarlo con un grupo R-NH- como reporto en (et.32). La etapa oxidativa se puede llevar a cabo por ozono en la presencia de un solvente adecuado, solvente adecuado, preferiblemente dimetilformamida o dimetilsulfoxido a temperatura ambiente; el reemplazo subsecuente del grupo alquilsulfonilo con un derivado amino adecuado es llevado acabo preferiblemente en la presencia de dimetilsulfoxido, dimetilformamida, dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, N-metil-pirrolidona o diglima, a temperatura que varía desde temperatura ambiente a aproximadamente 100°C.

De manera interesante, cuando se lleva acabo la ultima etapa en la presencia de dimetilsulfóxido como un solvente adecuado as a solvente adecuado, este mismo solvente puede actuar como tangente oxidante capaz de desarrollar los compuestos deseados en donde A representa un grupo-CH=CH-. Estos últimos

derivados son entonces separados de la mezcla de reacción de acuerdo a métodos convencionales, mediante cromatografía HPLC preparativo.

De acuerdo con la etapa (et.33) del proceso, los compuestos de fórmula (1) en donde X es-O- puede ser fácilmente obtenidos al hacer reaccionar el derivado sulfonilo con un derivado de o fenol de fórmula (XXX) en donde R es como en la fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base tal como carbonato de potasio o sodio, butilito litio, litio amida, sodio hidruro o similar, en un solvente adecuado tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano, y al trabajar a una temperatura que varía de temperatura ambiente a aproximadamente 100°C.

Alternativamente, de acuerdo con las etapas (et.4d) y (et.33a), los compuestos de fórmula (I) en donde X es-O- se pueden obtener al hacer reaccionar los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) con sulfato de metilisourea al operar en un solvente adecuado tal como dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo en la presencia de una base tal como carbonato de sodio o potasio a una temperatura que varía desde 50°C a 100°C. Los compuestos de fórmula (I) en donde X es-O-y R es un hidrógeno se pueden obtener al hacer reaccionar los compuestos de fórmula (1) en donde X es-O-y R es metilo con trimetilsililo cloruro en la presencia de yoduro de sodio y

67
754
753

en un solvente adecuado tal como dioxano, tetrahidrofurano o acetonitrilo a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (I) en donde X es-O- y R es un grupo trifluorosulfonilo se pueden obtener al hacer reaccionar los compuestos de fórmula (1) en donde X es-O-y R es hidrógeno con un agente triflatante tal como anhídrido trifluorometanosulfónico, trifluorometanosulfonilcloruro o N-fenil-bis (trifluorometanosulfonimida), opcionalmente en la presencia de una base tal como trietilamina o N, N-diisopropil-N-etilamino (DIPEA), en un solvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura que varía desde -78°C a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (I) en donde X es-O-y R es como se describe anteriormente se pueden obtener la hacer reaccionar los compuestos de fórmula (I) en donde X es-O-y R es un grupo trifluorometanosulfonilo con un alcohol o fenol de fórmula (XXX) en donde R es como en la fórmula (I), al operar en un solvente adecuado tal como dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfoxido, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente a aproximadamente 90°C, opcionalmente en la presencia de una base tal como carbonato de potasio, terebutóxido de potasio o hidruro de sodio.

Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo en un adecuado tal como tolueno, dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo, en la presencia de acetato de paladio, (±)-BINAP y una base tal como fosfato de potasio (K_3PO_4) o carbonato de potasio o cesio (K_2CO_3 o $CsCO_3$) una temperatura que varía desde 0°C a 100°C (et.33c).

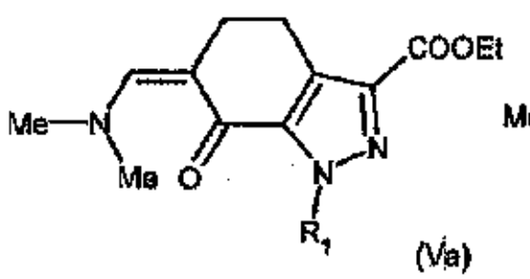
Los compuestos de fórmula (I) en donde X es-NH-y R es un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquil-alquilo o un grupo heterociclilalquilo se pueden obtener al hacer reaccionar los compuestos de fórmula (1) en donde X es-O-y R es un grupo trifluorometanolsulfonilo con una amina de fórmula $R-NH_2$ (XXVII) en donde R es como en la fórmula (I), al operar en un solvente adecuado tal como dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfoxido, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 90°C, opcionalmente en la presencia de una base tal como carbonato de potasio o trietilamina.

Finalmente, cualquiera de los compuestos de fórmula (1) en donde A representa un grupo $-CH_2-CH_2-$ puede sufrir deshidrogenación en la presencia de un catalizador de paladio o platino opcionalmente soportado, con el fin de dar origen a un derivado aromático donde A es -CH=CH-, como para (et.34) del proceso.

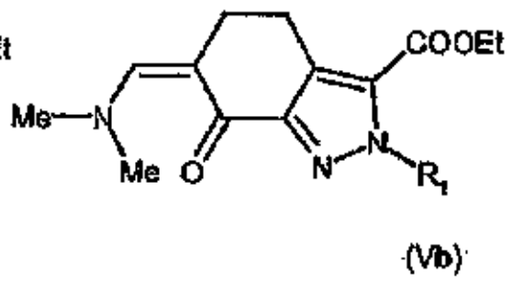
69
756
755

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

Los compuestos intermedios de fórmula (Va) o (Vb) de acuerdo a la etapa (et.3)



(Va)



(Vb)

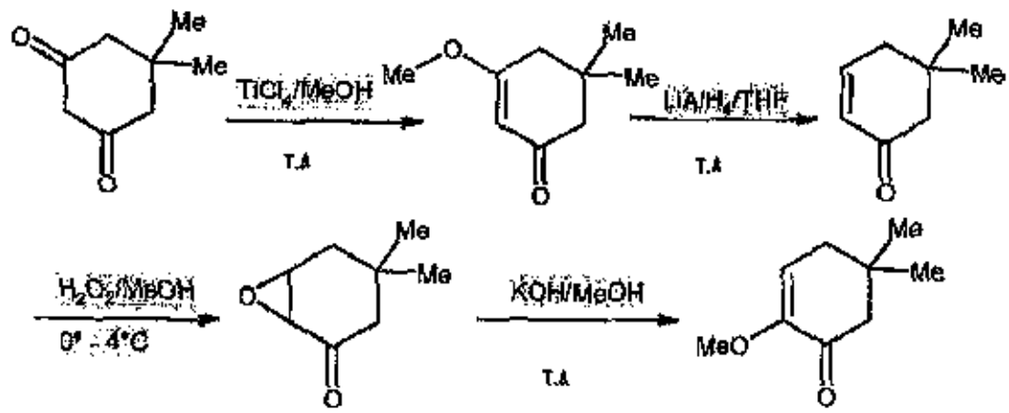
y en donde R_1 es un átomo de hidrógeno y un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 o ramificado, Cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo son novedosos y, de esta manera, representan un objeto adicional de la invención aparte de acuerdo a cualquier variante en el proceso para preparar los compuestos de fórmula (I), el material de partida y cualquier otro reactivo es conocido o fácilmente preparado de acuerdo a métodos conocidos

Como un ejemplo, 2-etoxi-2-ciclohexen-1-ona es un compuesto conocido que puede ser fácilmente obtenido a recluir

ciclohexan-1, 2-diona con etanol en tolueno, en la presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluenesulfónico (TsOH).

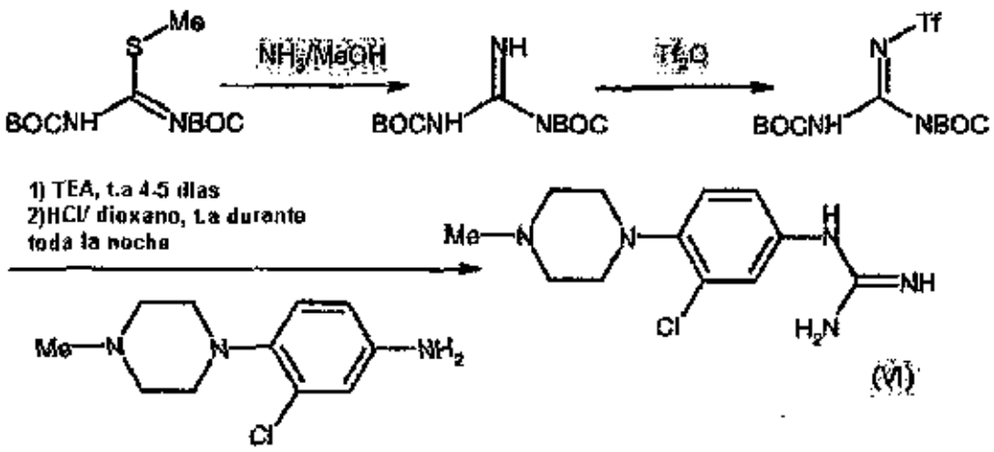
De manera similar, 2-metoxi-4, 4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona es un compuesto conocido que se puede preparar a través de epoxidación de 4,4-dimetil-2- ciclohexen-1-ona comercialmente disponible y tratamientos subsecuente del epoxido con hidróxido de potasio en metanol.

Finalmente, 2-metoxi-5, 5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de 5, 5-dimetil-ciclohexan-1, 3-diona comercialmente disponible:



Los compuestos de fórmula (III), (VI), (VII), (XVI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) y (XXX) son conocidos o fácilmente preparados de acuerdo a métodos conocidos.

Justo como un ejemplo, cuando se preparan dando derivados guanidino de fórmula (VI) en donde R es una porción químicamente más compleja, puede ser seguido el siguiente esquema:



De todos los anteriores, es claro para el experto que cuando se preparan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo a una cualquiera de las variantes del proceso anteriormente mencionados, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida de los intermedios de estos y que pudieran dar origen a reacciones colaterales no deseadas, necesitan ser adecuadamente protegidos de acuerdo a técnicas convencionales. De manera similar, la conversión de estos últimos en compuestos desprotegidos libres pueden ser llevados a cabo de acuerdo a procedimientos conocidos.

Como se apreciara fácilmente, si los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo al proceso descrito anteriormente se obtienen como una mezcla de isómeros, su separación en isómeros simples de fórmula (I), de acuerdo a técnicas convencionales, esta dentro del alcance de la presente invención.

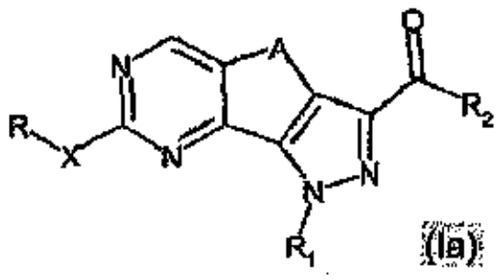
Las técnicas convencionales para resolución de erasomatos incluyen, por ejemplo, cristalización participada de derivados de sales de diastereoisomericas o HPLC quiral preparativo.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención también se pueden preparar de acuerdo a técnicas químicas combinatorias ampliamente conocidas en el arte, por ejemplo al lograr las reaccione anteriormente mencionadas entre varios intermedios de una manera en serie y al trabajar bajo condiciones de síntesis de fase sólida (SPS).

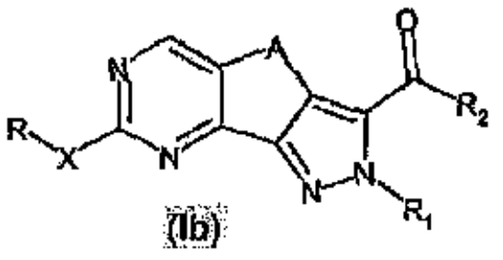
Para una referencia en general a la preparación de los compuestos de fase (I) de la invención de acuerdo a técnicas de química combinatoria ver la sección experimental.

De esta manera, es un objeto adicional de la presente invención una librería de (Ia) o (Ib)

73
760
759



(Ia)



(Ib)

En donde

R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de amino, Alquilo C_1-C_6, cicloalquilo, C_3-C_{10} ciclo alquilo-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

X es un enlace simple o un radical divalente seleccionado de NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S-o-SO_2-, en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6, Cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquilo-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos estén unidos, R y R' pueden formar un grupo de heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R_1, unido a una cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazolo como para la fórmula (Ia) o (Ib), representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de Alquilo C_1-C_6, Cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, en

la fórmula (Ib), R_1 es un grupo divalente (CH_2) n-NH-esta unido o enlazado R_2, en donde n es 2 o 3;

R_2 es un grupo seleccionado -NR"R"', -N(OH)R",-OR" o -R" en donde R" y R"' son cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de Alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquilo-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o, junto al átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R" y R"'pueden formar un grupo de hetereoarilo o hetericilil0 de 5 o 6 miembros, qué contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado N, O o S;

A es un grupo divalente seleccionado de-CH_2-,-$(CH_2)_2$-,-CH_2-$C(CH_3)_2$-,-C $(CH_3)_2$-CH_2-o-CH=CH-;

o una farmacéutica mente aceptable de estos.

FARMACOLOGÍA

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

En terapia, ellos se pueden utilizar en el tratamiento de varios tumores, como a aquellos anteriormente reportados, así como también en el tratamiento de otros desordenes

proliferativo de células tal como psoriasis, proliferación de célula lisa vascular asociada con aterosclerosis y estenosis y restenosis post-quirúrgica y en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

La actividad inhibitoria de los inhibidores seca es la cdk cíclica putativos y la potencia de los compuestos seleccionados se determina a través de un método de ensayo basado en el uso de la tecnología SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

El ensayo consiste de la transferencia de una porción substrato radiactivamente marcada mediante la quinasa a un substrato biotinilado. El producto biotinilado resultante marcado con 33P-se le permite unirse a glóbulos SPA recubiertos con estreptavidina (capacidad deviotina 130 pmol/mg), y la dosis metida se midió mediante un contador de centelleó.

El ensayo de inhibición de actividad cdk2/Ciclina A

Reacción de quinasa: 4 µM de un substrato H1 de histona biotinilada en sitio (Sigma # H-5505), 10 1µM ATP (0.1 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 1.1 nM de complejo Ciclina A/CDK2 inhibidor en un volumen final de un amortiguador 30 µl (TRIS HC1 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) fueron agregados a cada pozo 96 U de fondo. Después de incubación

763
762

durante 60 min. la temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 100µl de amortiguador de PBS que contiene 32 mM EDTA, 500 µM de ATP frió, 0.1% Triton X100 y 10mg/ml de glóbulos de SPA recubiertos con streptavidina. Después de 20 minutos de incubación, 110 µL de suspensión fueron retirados y transferidos a un OPTIPLATE de 96 pozos que contiene 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, los platos fueron leídos durante 2 min con un lector de radioactividad de un conteo Packard TOP-.

Determinación IC_{50}: los inhibidores fueron ensayados a diferentes concentraciones que varían desde 0.0015 a 10 µM. Los datos experimentales fueron analizados por el programa de computadora GraphPad Prizm utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros:

y = bottom+ (top-bottom)/(1+10^ ((logIC50-x) *slope))

Donde x es el logaritmo de la concentración inhibidora, y es la respuesta; y arranca en el fondo y va a la parte superior con una forma sigmoide.

Calculo Ki:

Método experimental: la reacción fue llevada a cabo en un amortiguador (10 mM Tris, pH 7.5, 10 mM MgCk, 0.2 mg/ml BSA, 7.5 mM DTT) que contiene 3.7 nM de enzima, histona y ATP

(proporción constante de ATP 1/3000 frío/marcado). Las reacciones fueron detenidas EDTA y el substrato capturado sobre fosfomembrana (platos de 96 Multipantalla de Millipore). Después de lavado extensivo, los platos multipantalla fueron leídos sobre un contador superior. Se midió el control (tiempo cero) para cada concentración de ATP histona.

Diseño experimental: las velocidades de reacción son medidas a cuatro ATP, substrato (histona) y concentraciones de inhibidos. La matriz de concentración en el pinto 80 se diseño alrededor del ATP respectivo y los valores inhibidor IC50 (0.3, 1,3, 9 veces el Km o los valores IC50). Un experimento concursote tiempo preliminar en ausencia del inhibidor y a diferente ATP y concentración de substrato permite la selección de un tiempo de punto final simple (10 min.) en el rango lineal de la reacción para la determinación del experimento Ki.

Estimados del parámetro cinético: los parámetros cinéticos fueron estimados mediante regresión cuadrada al menos no lineal simultanea utilizando [Es. I] (inhibidor competitivo respecto a la ATP, mecanismo aleatorio) utilizando el conjunto de datos completo (80 puntos):

$$v = \frac{Vm \bullet A \bullet B}{\alpha \bullet Ka \bullet Kb + \alpha \bullet Ka \bullet B + a \bullet Kb \bullet A + A \bullet B + \alpha \bullet \frac{Ka}{Ki} \bullet I \bullet (Kb + \frac{B}{\beta})}$$

Donde A= [ATP], B= [Substrato], I= [inhibidor], Vm= velocidad máxima, Ka, Kb, Ki las constantes de disociación del ATP, substrato inhibidor efectivamente, α y ß el factor de cooperatividad entre el substrato y el ATP que según el substrato y el inhibidor que se une respectivamente.

Además los compuestos seleccionados están caracterizados sobre un panel de quinasas sr/thre estrictamente relacionadas con el ciclo celular (cdk2/ciclina E, cdk1/ciclina B1, cdk5/p25, cdk4/ciclina D1), y también para especificar MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Aurora-2 y Cdc 7.

Ensayo de inhibición de actividad cdk2/Ciclina E

Reacción de quinasa: 10 µM de un substrato de biotinilada en sitio (*Sigma # H-5505*), 30 µM ATP (0.3 microCi P33y-ATP), 4 mg GST-Ciclina E/CDK2 inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) se agregaron a cada pozo de 96 U. Después de la incubación durante 60 min. a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de

amortiguador PBS que contiene 32 mM de EDTA, 500 mM ATp frió, 0.1% de Triton X100 y 10mg/ml de estreptavidina de glóbulos de SPA a recubierto con estreptavidina. Después de 20 min. de incubación, 110 µL de suspensión fueron retirados y transferidos a OPTIPLATES de 96-pozos que contienen 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas los pozos fueron leídos durante 2 minutos en un lector de radioactividad de conteo Packard TOP.

Determinación IC_{50}: Ver anterior

Ensayo de inhibición de actividad cdk1/ciclina B1.

Reacción de quinasa: 4 µM de un substrato H1 de histona biotinilada en sitio (Sigma # H-5505), 20 µM ATP (0.2 microCi P^{33} γ-ATP), 3 ng de complejo de ciclina B/CDK1, inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) se agregaron a cada pozo de un fondo de 96 U. Después de 20 minutos a incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante 100 µl PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 µM ATP, que contenía un 1 mg de glóbulos SPA. Luego un volumen de 110 µl es transferido al Optiplate.

Después de 20 min de incubación para captura de substrato, 100 µl CsCl 5M se agregaron para permitir la estatificación

de glóbulos a la parte superior del Optiplate permitir su asentamiento durante 4 horas antes del conteo de radioactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación IC_{50}: Ver anterior

Ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25

Ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25 se desarrolló de acuerdo con el siguiente protocolo.

Reacción de quinasa: 10 µM de substrato H1 histona biotinilada (Sigma # H-5505), 30 µM ATP (0.3 microCi P^{33} γ-ATP), 15 ng de complejo CDK5/p25, inhibidor en un volumen final de amortiguador 30 µt (TRIS HCI 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) agregaron a cada pozo de un fondo de 96 U. Después de incubación durante 35 min a una temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de un amortiguador de 100 µl PBS que contiene 32 mM EDTA, 500 µM de ATP frío, 0.1% de Triton X100 y 10mg/ml de glóbulos SPA re cubiertos de estreptavidina. Después de 20 min incubación, 110 µL de suspensión se retiraron y se transfirieron a un OPTIPLATEs de 96-pozos que contienen 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas los platos fueron leídos

durante 2 min en un lector de radioactividad TOP-Count Packard.

Determinación IC_{50}: Ver anterior

Ensayo de inhibición de la actividad cdk4/ciclina D1

Reacción de quinasa: 0,4 µM de substrato GST-Rb de ratón (769-921) (# sc-4112 de Santa Cruz), 10 µM ATP (0. 5 µCi P^{33} γ-ATP), 100 ng de GST- cdk4/GST-Ciclina D1 expresado de baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de amortiguador 50 µl (TRIS HC110 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) se agregaron a cada pozo de un plato de 96 pozos con fondo con U. Después de 40 min a 37 °C de incubación, la reacción se detuvo mediante 20 µl EDTA 120 mM.

Captura: 60 µl fueron transferidos de cada pozo a un plato MultiScreen, para permitirle al substrato unirse al filtro de fosfocelulosa. Los platos entonces fueron lavados 3 veces con 150 µl/pozo PBS Ca+F/MgX libre y filtrado mediante un sistema de filtración MultiScreen.

Detección: Los filtros les permitió secar a 37°C, luego se agrego 100 µl/poso senteliante y un fragmento Rb marcado ^{33}P

se detecto mediante conteo de radioactividad el instrumento Top-Count.

Determinación IC_{50}: Ver anterior

Ensayo de inhibición de la actividad MAPK

Reacción de quinasa: 10 µM de un substrato MBP bitionilado en sitio (Sigma # M-1891), 15 µM ATP (0.15 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 30 ng GST-MAPK (Upstate Biotecnología # 14- 173), inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) se agregaron a cada pozo de 96 con fondo en U. Después de la incubación de 35 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de amortiguador PBS que contiene 32 mM EDTA, 500 µM de ATP frió, 0.1% de Triton X100 y 10mg/ml de estreptavidina de glóbulos SPA descubiertos con estreptavidina. Después de 20 min en incubación, 110 µL de suspensión fueron retirados y transferidos OPTIPLATES de 96-pozos que contienen 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, los platos fueron leídos durante 2 min en un lector de radioactividad TOP-Count Packard.

Determinación IC_{50}: Ver anterior

83
770
769

Ensayo de inhibición de la actividad PKA

Reaccion de Quinasa: 10 µ M de substrato histona Hl biotinilada en sitio(Sigma # H-5505), 10 µM ATP (0.2 microM $P^{33}\gamma$-ATP), 0.45 U PKA (Sigma # 2645), inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) se agregaron a cada pozo de 96 de fondo en U. Después de incubación durante 90 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de amortiguador PBS que contenía 32 mM EDTA, 500 µM ATP frío, 0.1% de Triton X 100 y 10mg/ml de glóbulos SPA recubiertos con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, 110 µL de suspensión fueron retirados y transferidos a un OPTIPLATES de 96 pozos que contenía 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, los platos fueron leídos durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

Determinación IC_{50}: Ver anterior

Ensayo de inhibición de la actividad EGFR

Reacción de Quinasa: 10 µM de substrato de MBP biotinilato en sitio (Sigma # M-1891), 2, µM ATP (0.04 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 36 ng de inhibidor GST-EGFR expresado en célula de insecto en un volumen final 30 µl de amortiguador (Hepes 50 mM pH 7.5,

$MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, $NaVO_3$ 3 µM, + 0.2 mg/ml BSA) se agregaron a cada pozo de 96 de fondo en U. Después de la incubación de 20 min a una temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de amortiguador PBS y contenía 32 mM EDTA, 500 µM ATP frió, 0.1% de Triton X100 y 10mg/ml de glóbulos SPA recubiertos con estreptavidia. Después de 20 min de incubación, 110 µl de suspensión fueron retirados y transferidos a OPTIPLATEs de 96 pozos que contiene 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, los platos fueron leídos durante 2 min en un lector de radioactividad Packard TOP-Count

Determinación IC_{50}: Ver anterior

Ensayo de inhibición de la actividad IGF1-R

El ensayo de inhibición de actividad IGF1-R se desarrolló de acuerdo con el siguiente protocolo.

Activación de Enzima: IGF1-R se debe activar mediante auto-fosforilación antes de arrancar con el experimento. Justo antes del ensayo, una solución de enzima concentrada (694 nM) se incuba por medio ahora de 28°C en presencia de 100 µM ATP y luego es llevado a una dilución de trabajo en amortiguador *indicado*.

85
772
771

Reacción de quinasa: 10 µM de substrato de péptido IRS1 biotinilado (PRIMM, 0-20 µM inhibidor, 6 µM ATP, 1 microCi ^{33}p-ATP, y 6 µM GST-IGF1-R (pre-incubador de 30 min a temperatura ambiente con 60 µM ATP frió) en un volumen final 30 µl de amortiguador (50 mM HEPES pH 7.9, 3 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 3, µM $NaVO_3$) se agregaron a cada uno un plato de 96 pozos con fondo en U después de la incubación durante 35 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición 100 µl de amortiguador PBS que contiene 32 mM EDTA, 500 µM ATP frió, 0.1% de Triton X100 y 10 mg/ml de glóbulos SPA recubiertos con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, 110 µL de suspensión se retiraron y transfirieron a un OPTIPLATES de 96 pozos que contienen 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, los platos fueron leídos durante 2 min en un lector de radioactividad de Packard TOP-Count.

Ensayo de inhibición de la actividad de Aurora-2

Reacció de quinasa: 8 µM péptido biotinilado (4 repeticiones de LRRWSLG), 10 µM ATP (0.5 uCi $P^{33}\gamma$-ATP), 7.5 ng Aurora 2, inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (HEPES 50 mM pH 7.0, $MgCl_2$ 10 mM, 1 mM DTT, 0.2 mg/ml BSA, 3, µM ortovanadato) se agregaron a cada pozo de un plato de 96 con fondo en U. Después de 60 minutes de incubación a temperatura

86
773
772

ambiente, como la reacción se detuvo y el péptido biotinilado se capturo al agregar 100 µl de suspensión de glóbulos.

Estratificación: 100 µl de CsC12 5 M se agregaron a cada pozo y se les permitió asentarse 4 horas antes de que la radioactividad se contara en el instrumento Top-Count.

Determinación IC_{50}: Ver anterior

Ensayo de inhibición de la actividad Cdc7/dbf4

El ensayo de incubación de la actividad Cdc7/dbf4 se desarrolló de acuerdo con el siguiente protocolo.

El substrato de Biotin-MCM2 es trans-fosforilado mediante el conteo Cdc7/Dbf4 en la presencia de ATP con trazas de γ^{33}-ATP. El substrato de Biotin MCM2 fosforilado es luego capturado mediante glóbulos SPA recubiertos con Estreptavidina y la extensión de la fosforilación evaluada mediante conteo ß.

El ensayo de inhibición de actividad Cdc7/dbf4 se desarrolló en un plato de 96 pozos de acuerdo con el siguiente protocolo.

Cada pozo del plato se le agregó:

-10 µl substrato MCM2 (biotinilado, 6 µM concentración final)

87
774
773

-10 µl enzima (Cdc7/Dbf4,17. 9 µM concentración final)

-10 µt de compuesto de ensayo (12 concentraciones crecientes en un rango de nM a µM para generar una curva de respuesta de dosis)

- 10 µl de una mezcla de ATP frío (2 µM concentración final) y ATP radioactivo (proporción 1/5000 molar con ATP frió) fue entonces utilizado arrancar la reacción que se le permitió tener lugar a 37°C.

El substrato, encima y ATP fueron diluidos en 50 mM HEPES pH 7.9 contiene 15 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 3 µM $NaVO_3$, 2mM glicerofosfato y 0.2mg/ml BSA. El solvente para los compuestos de ensayo también contenía DMSO 10%.

Después la incubación de 60 minutos, la reacción se detuvo al agregar a cada pozo 100 µl de PBS pH 7.4 que contenía 50 mM EDTA, 1 mM ATP frió, 0.1% de Triton X100 y 10 mg/ml de glóbulos SPA recubiertos con estreptavidina.

Después de 20 min de incubación, con 110 µL de suspensión fueron retirados y transferidos a OPTIPLATES 96 de pozos que contienen 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, los platos fueron leídos durante 2 minutos en un lector de radioactividad Packard TOP-Count.

~~88~~
~~775~~
774

Determinación IC_{50}: *Ver anterior*

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar bien sea como agentes simples o como alternativamente, de combinación con tratamientos anticáncer *conocidos* tal *como* régimen de terapia o quimioterapia de radiación en combinación con agentes citosestáticos o citotóxicos como, agente tipo antibiótico, agentes alquilatantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, *agentes* tipo *interferon*, inhibidores de ciclo oxiginasas, (ejemplo. g. COX-2 inhibidores), inhibidores de matrixmetaloproteasa, inhibidores de teloterasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes receptores del factor anticrecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis agentes (por ejemplo, inhibidores angiogénesis), inhibidores farnesil transferasa, inhibidores del *camino de traducción de la señal ras-raf*, inhibidores del ciclo de célula, inhibidores de otros inhibidores cdks, agentes de unión de tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplear los compuestos de esta dimensión dentro del rango de dosis descrito adelante y otro agente farmacéuticamente activo dentro del rango de dosis aprobado.

89
~~776~~
775

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a humanos, se pueden administrar en las rutas usuales y en el nivel de dosis que dependen de la edad, peso, condición del paciente y ruta de administración.

Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de formula (I) puede variar desde aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, desde 1 a 5 veces diariamente. Los compuestos de invención pueden ser administrados en una variedad de formas de dosis, por ejemplo, oralmente, en la forma de tabletas, cápsulas, azúcar o tabletas recubiertas con película, las soluciones o suspensiones de líquido; rectalmente en la forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo, intramuscularmente, o a través de inyección o de infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos en asocio con un

excipiente farmacéuticamente *aceptable*, que puede ser un portador o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención son usualmente preparadas siguiendo métodos convencionales y son administradas en una forma farmacéutica adecuada.

Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de papa; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o *polietilen glicoles; agentes* de unión, por ejemplo, almidones, goma arábica, metilcelulosa de gelatina, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de sodio; mezclas efervescentes; sustancias de tinte, endulzantes, agentes *humectantes tales como* lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden elaborar de manera conocida, por ejemplo, por medio de

mezclar, granular, formar tabletas, recubrir con azúcar, o procesos de recubrimiento de película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, por ejemplo, melazas, emulsiones y suspensiones.

Como un ejemplo, las melazas pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o polivinil alcohol.

Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, el portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, etil oleato, glicoles, por ejemplo, propilen glicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener, como portador, agua estéril o preferiblemente pueden estar en la forma de soluciones

92
778

salinas estériles, acuosas, isotónicas, o ellas pueden contener propilen glicol como un portador.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilen glicol, una lecitina o tensoactivo de éster de ácido graso de polioxietileno sorbitan.

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin poseer ninguna limitación a ésta, son dados los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Varios compuestos de fórmula (I), que incluyen de esta manera *aquellos de fórmula (Ia) y (Ib) de la invención, se han* preparado. Aunque algunos de ellos han sido específicamente nombrados y listados en la siguiente sección experimental, la mayoría han sido convenientemente identificados según un sistema de codificación de tablas reportados en la sección experimental, junto con sus datos analíticos.

93
780
779

Cada código, el cual identifica sin ambigüedad un compuesto específico simple de fórmula (I) solamente, consiste de cinco unidades B-X-M(C)-D.

El código B representa cualquier sustituyente R, según la fórmula (I), estando unido al resto de la molécula a través del enlace X; cada grupo B está representado a través de la fórmula química adecuada en la siguiente Tabla I, que indica también su punto de unión al resto de la molécula X-M.

El código X representa justo el grupo X de fórmula (I); sus significados están representados en la siguiente tabla II, que también indica su punto de unión al resto de la molécula M.

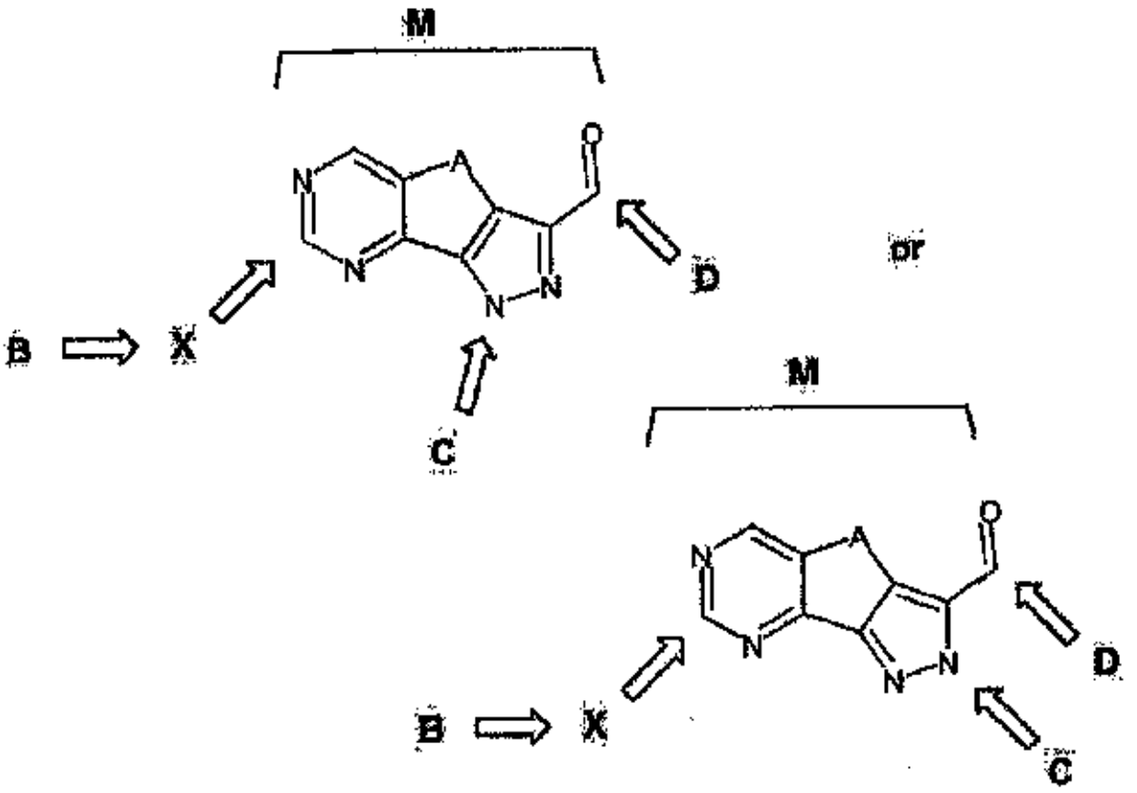
El código C representa el grupo R_1 que está unido al resto de la molécula a través de cualquiera uno de los átomos de nitrógeno del pirazol, según la fórmula (I). Cada grupo C está representado a través de una fórmula química adecuada en la siguiente tabla III, que indica también su punto de unión al resto de la molécula M.

El código D representa el grupo R_2 que está unido al resto de la molécula a través del grupo carbonilo, según la fórmula (I). Cada grupo D está representado a través de la fórmula

química adecuada en la siguiente tabla IV, que indica también su punto de unión al resto de la molécula M.

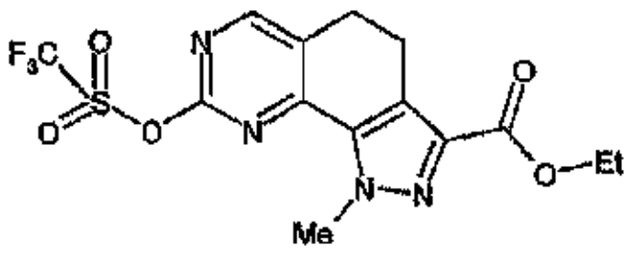
Finalmente, el código M se refiere al núcleo central de la molécula (I) que lleva un grupo carbonilo en la posición 3. *De todo lo anterior es claro para la persona experta* que M es sustituido por los grupos -X- (código X), R_1 (código C) y R_2 (código D), como se reportó en la fórmula (I); cada grupo M es representado a través de una fórmula química adecuada, en la tabla V, que también indica las posiciones de los otros sustituyentes.

Por lo tanto, el sistema de codificación actualmente *utilizado para algunos compuestos de fórmula (I) se puede* resumir de manera corta como sigue:



Justo como un ejemplo, que no pretende limitar el alcance de la presente invención, el compuesto B66-X03-M00(C01)-D01 (ver ejemplo 36) representa el derivado de pirazolo-quinazolina de fórmula (Ia) en donde el núcleo central está representado por la porción M00 de la tabla V, R es el grupo de fórmula B66 de la tabla I, X es el grupo divalente X03 de la tabla II, R_1 es el grupo C01 de la tabla III y R_2 es el grupo D01 de la tabla IV, que tiene la fórmula

96
783
782

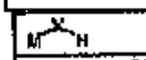
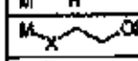
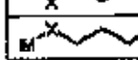
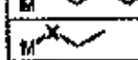
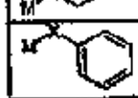
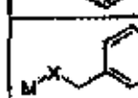
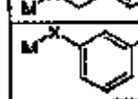
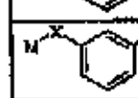
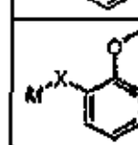
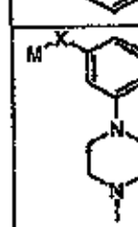
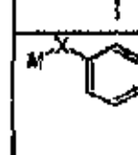
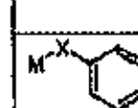
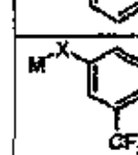
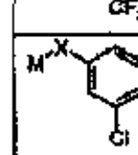
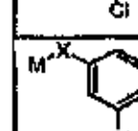
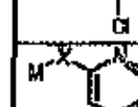


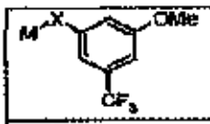
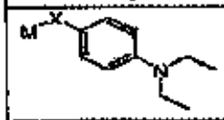
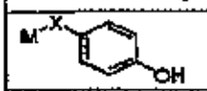
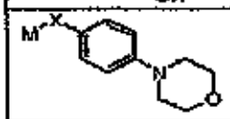
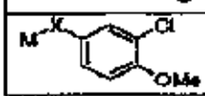
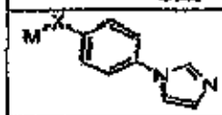
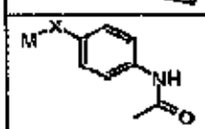
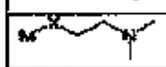
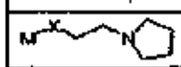
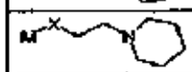
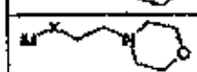
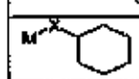
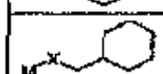
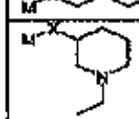
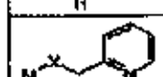
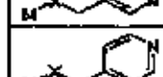
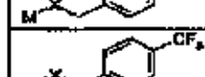
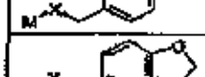
B66-X03-M00(C01)-D01

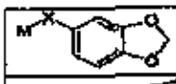
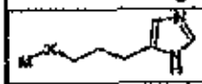
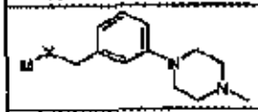
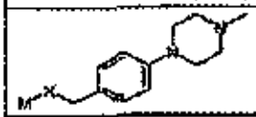
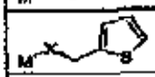
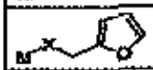
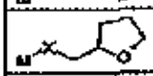
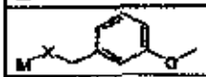
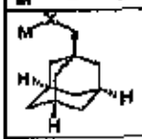
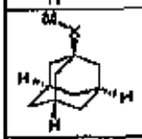
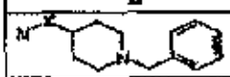
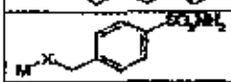
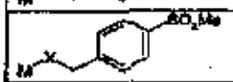
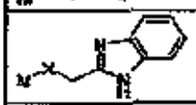
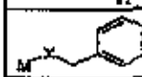
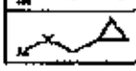
De todo lo anterior, es claro para la persona experta que cuando R_1 y R_2 están ligados juntos según la fórmula (Ib), entonces este ciclo adicional ya está incluido en la estructura de la porción M y, de esta manera, los códigos C y D se pierden.

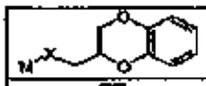
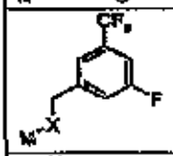
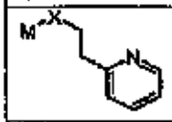
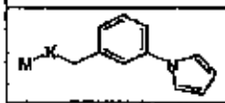
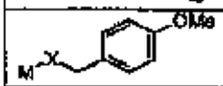
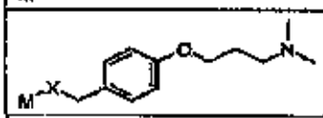
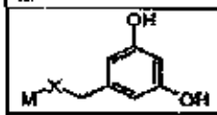
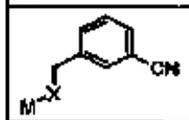
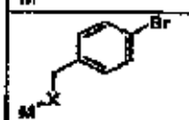
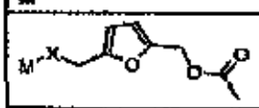
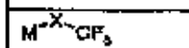
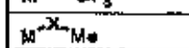
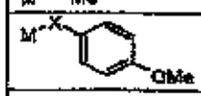
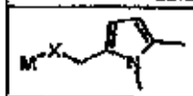
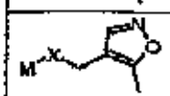
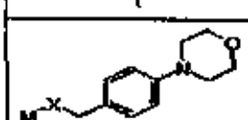
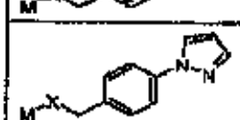
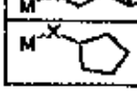
Tabla I

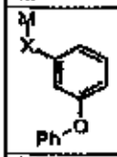
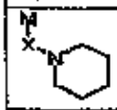
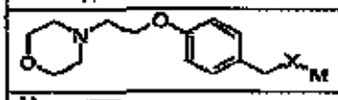
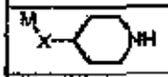
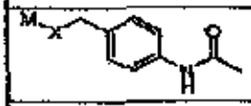
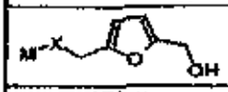
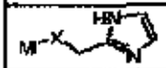
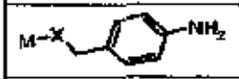
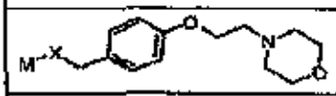
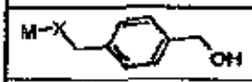
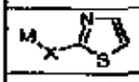
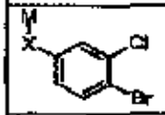
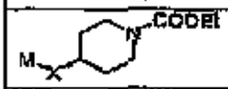
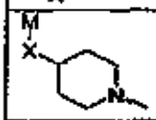
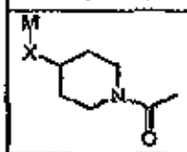
97
~~289~~
283

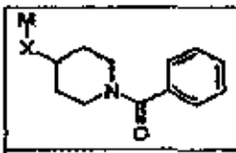
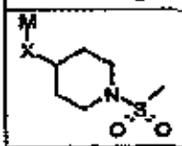
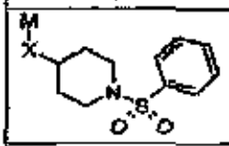
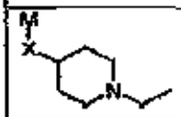
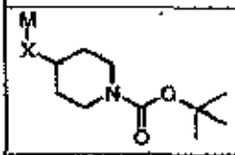
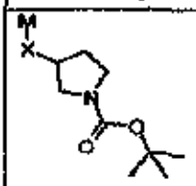
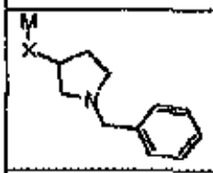
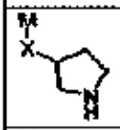
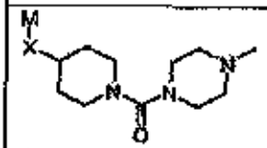
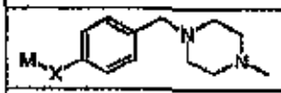
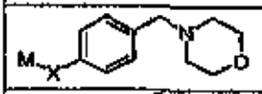
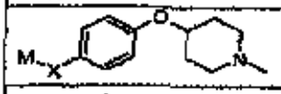
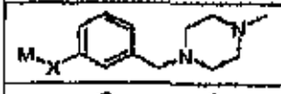
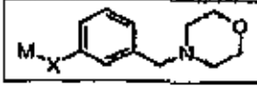
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	*Código*
	**B00**
	**B01**
	**B02**
	**B03**
	**B04**
	**B05**
	**B06**
	**B07**
	**B08**
	**B09**
	**B10**
	**B11**
	**B12**
	**B13**
	**B14**
	**B15**

	B16
	B17
	B18
	B19
	B20
	B21
	B22
	B23
	B24
	B25
	B26
	B27
	B28
	B29
	B30
	B31
	B32
	B33
	B34
	B35

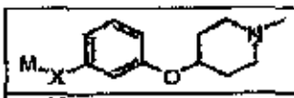
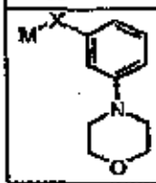
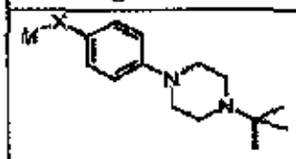
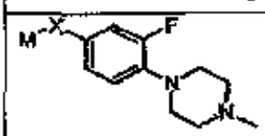
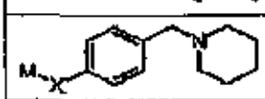
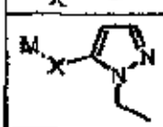
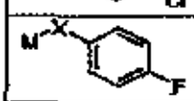
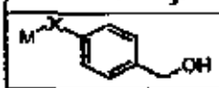
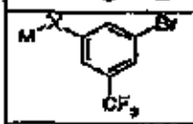
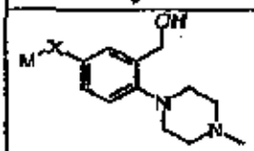
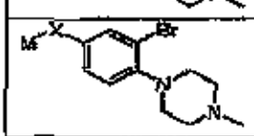
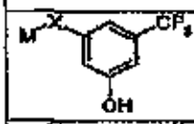
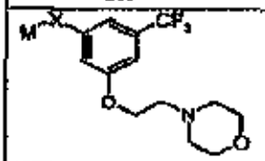
	B36
	B37
	B38
	B39
	B40
	B41
	B42
	B43
	B44
	B45
	B46
	B47
	B48
	B49
	B50
	B51
	B52
	B53
	B54
	B55

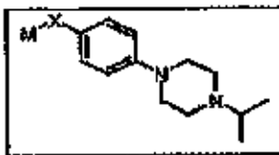
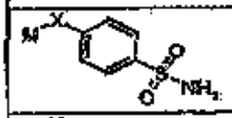
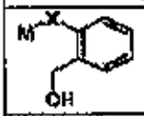
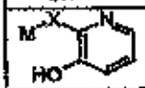
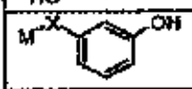
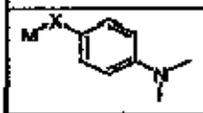
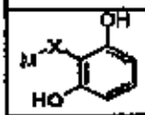
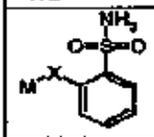
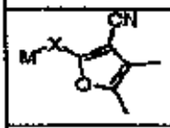
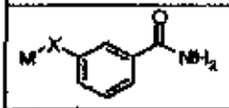
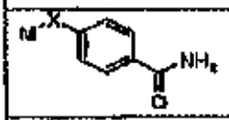
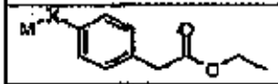
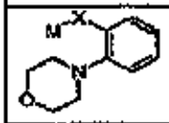
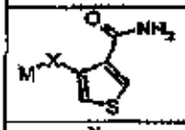
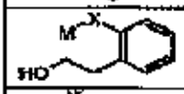
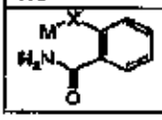
	B56
	B57
	B58
	B59
	B60
	B61
	B62
	B63
	B64
	B65
	B66
	B67
	B68
	B69
	B70
	B71
	B72
	B73

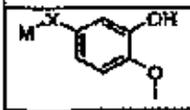
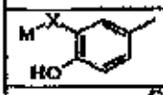
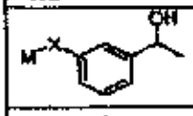
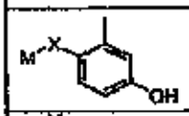
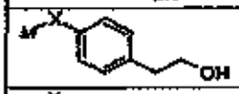
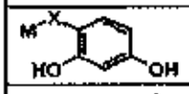
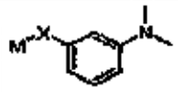
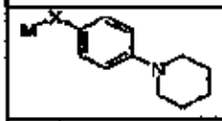
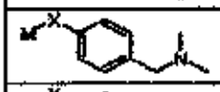
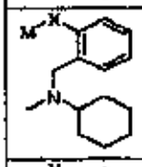
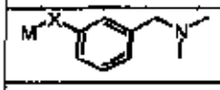
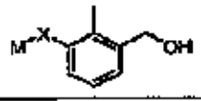
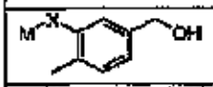
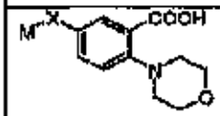
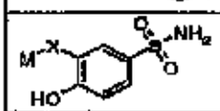
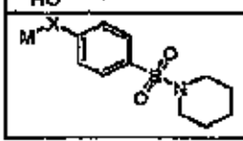
	B74
	B75
	B76
	B77
	B78
	B79
	B80
	B81
	B82
	B83
	B84
	B85
	B86
	B87
	B88
	B89
	B90
	B91

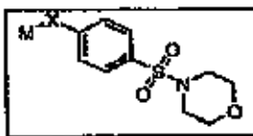
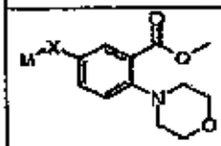
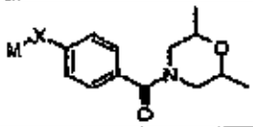
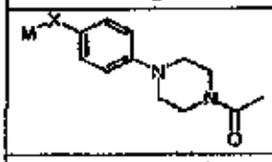
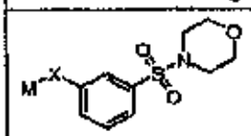
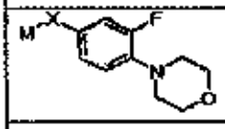
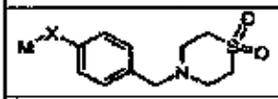
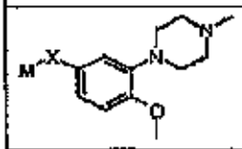
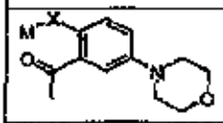
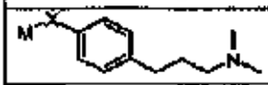
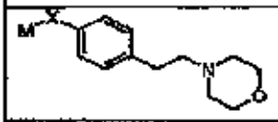
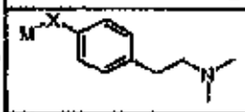
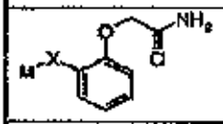
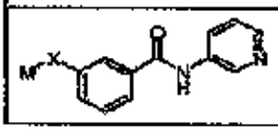
	B92
	B93
	B94
	B95
	B96
	B97
	B98
	B99
	B100
	B101
	B102
	B103
	B104
	B105

103
~~790~~
789

	B106
	B107
	B108
	B109
	B110
	B111
	B112
	B113
	B114
	B115
	B116
	B117
	B118
	B119

	B120
	B121
	B122
	B123
	B124
	B125
	B126
	B127
	B128
	B129
	B130
	B131
	B132
	B133
	B134
	B135

	**B136**
	**B137**
	**B138**
	**B139**
	**B140**
	**B141**
	**B142**
	**B143**
	**B144**
	**B145**
	**B146**
	**B147**
	**B148**
	**B149**
	**B150**
	**B151**
	**B152**

	**B153**
	**B154**
	**B155**
	**B156**
	**B157**
	**B158**
	**B159**
	**B160**
	**B161**
	**B162**
	**B163**
	**B164**
	**B165**
	**B166**

107
799
793

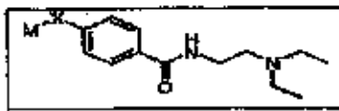
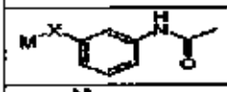
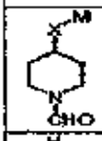
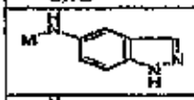
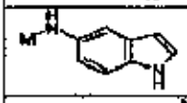
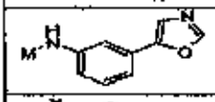
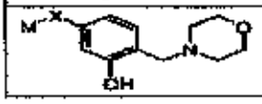
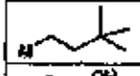
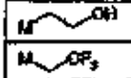
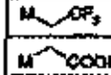
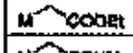
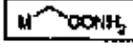
	B167
	B168
	B169
	B170
	B171
	B172
	B173

Tabla II

TABLA DE LIGADORES X	
Fragmento	Código
-NH-M	X00
-CONH-M	X01
-NHCONH-M	X02
-O-M	X03
-S-M	X04
$-SO_2-M$	X05
-M	X06

Tabla III

TABLA DE GRUPOS C	
Fragmento	Código
M-H	C00
M-Me	C01
M-tBu	C02
	C03
	C04
	C05
	C06
	C07

108
~~795~~
794

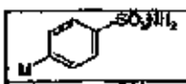
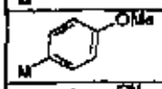
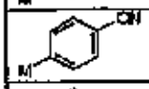
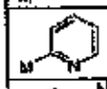
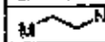
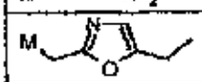
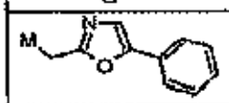
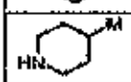
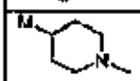
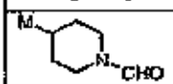
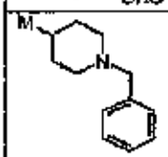
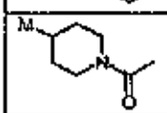
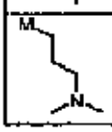
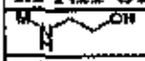
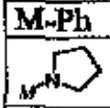
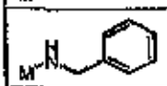
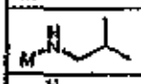
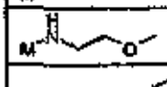
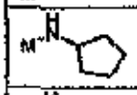
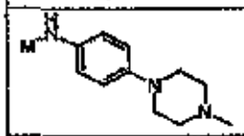
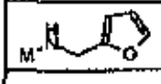
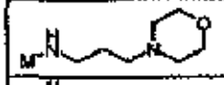
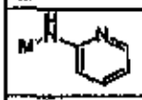
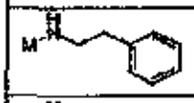
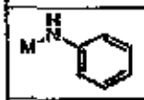
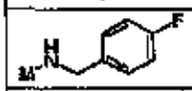
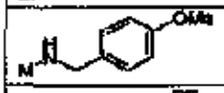
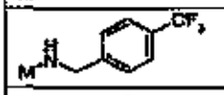
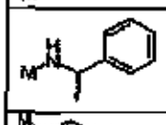
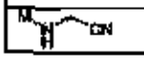
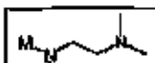
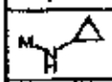
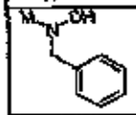
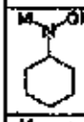
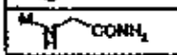
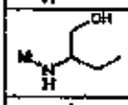
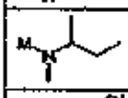
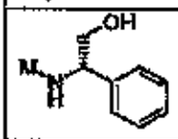
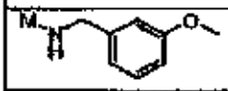
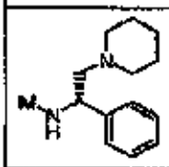
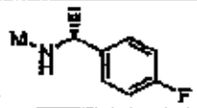
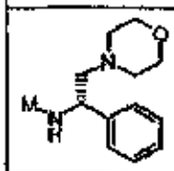
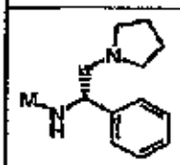
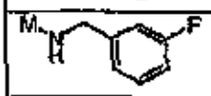
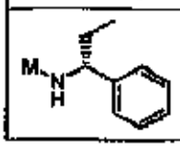
	C08
	C09
	C10
	C11
	C12
	C13
	C14
	C15
	C16
	C17
	C18
	C19
	C20
	C21
	C22
	C23
	C24

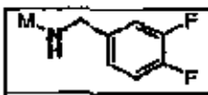
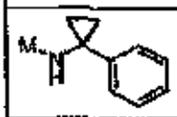
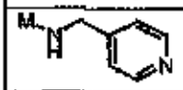
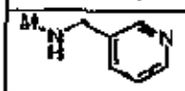
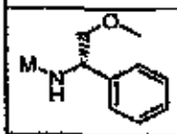
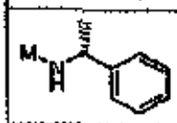
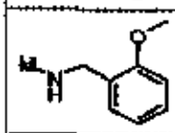
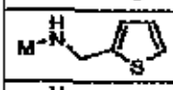
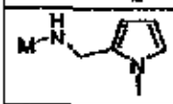
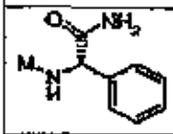
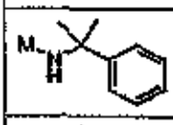
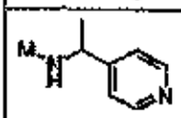
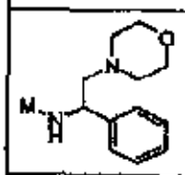
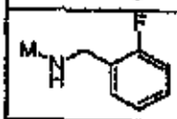
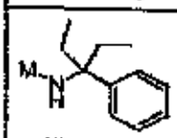
Tabla IV

TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
M-OMe	D00
M-OEt	D01
M-OH	D02

M-NH_2	D03
	D04
M-NH-OH	D05
	D06
M-Ph	D07
	D08
	D09
	D10
	D11
	D12
	D13
	D14
	D15
	D16
	D17
	D18
	D19
	D20
	D21
	D22
	D23
	D24
	D25

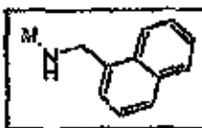
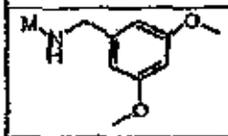
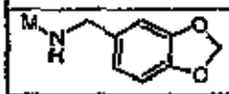
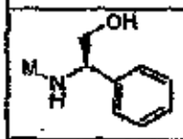
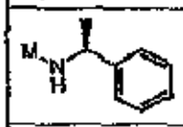
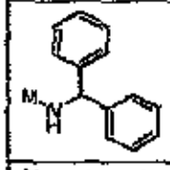
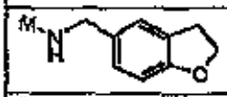
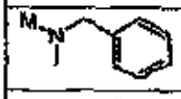
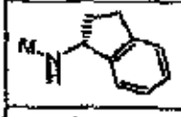
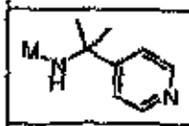
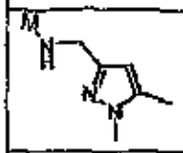
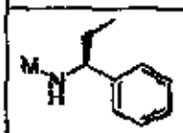
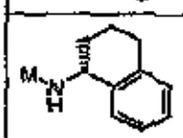
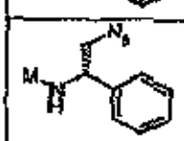
	D26
	D27
	D28
	D29
	D30
	D31
	D32
	D33
	D34
	D35
	D36
	D37
	D38
	D39
	D40
	D41

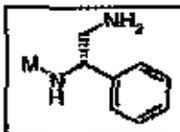
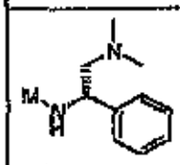
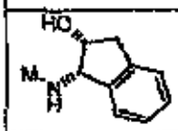
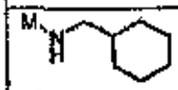
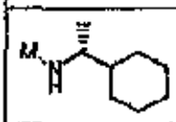
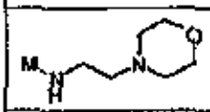
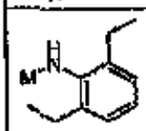
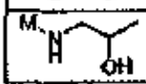
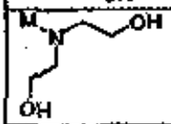
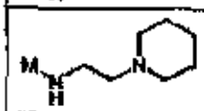
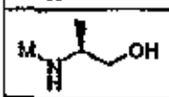
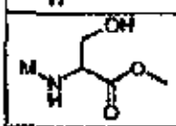
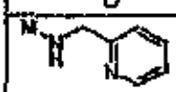
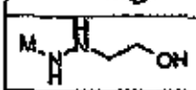
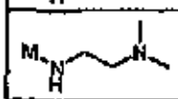
+13
~~800~~
799

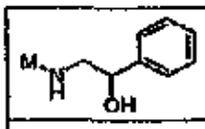
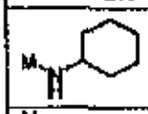
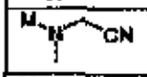
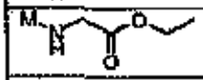
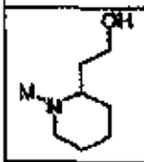
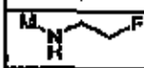
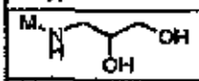
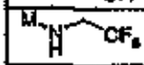
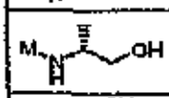
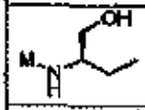
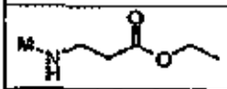
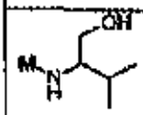
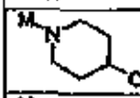
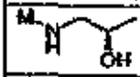
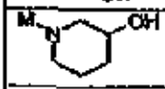
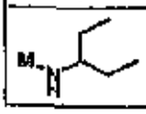
	D42
	D43
	D44
	D45
	D46
	D47
	D48
	D49
	D50
	D51
	D52
	D53
	D54
	D55
	D56

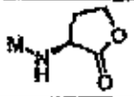
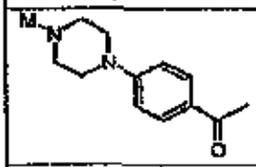
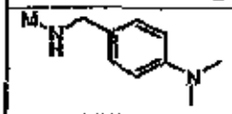
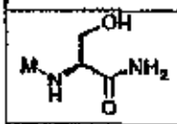
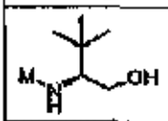
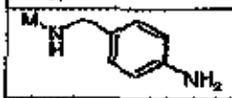
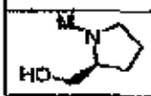
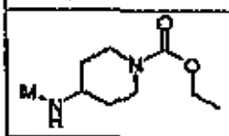
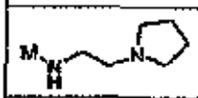
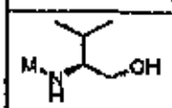
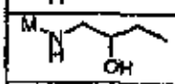
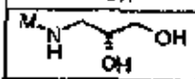
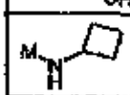
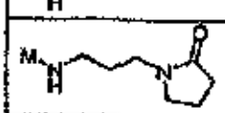
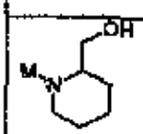
114
807
800

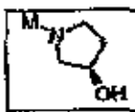
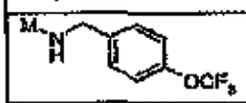
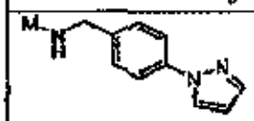
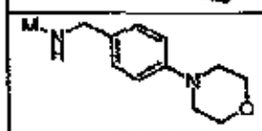
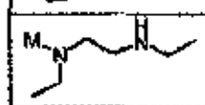
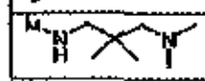
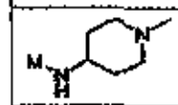
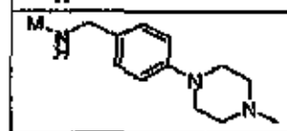
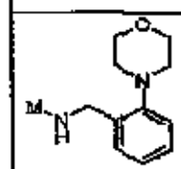
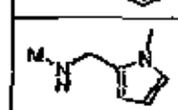
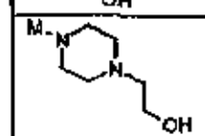
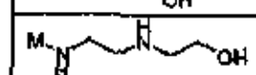
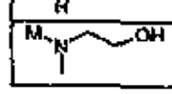
EXP 05-118410
Tomo 5/6

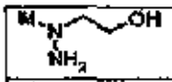
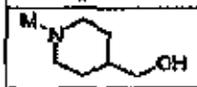
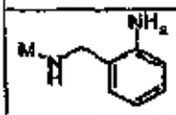
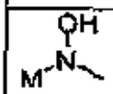
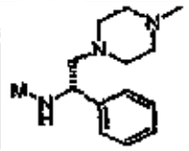
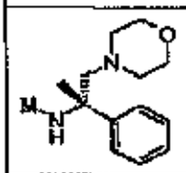
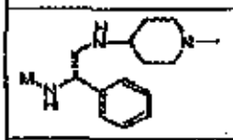
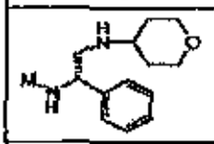
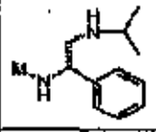
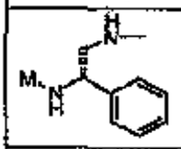
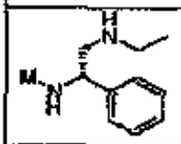
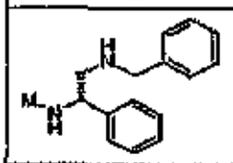
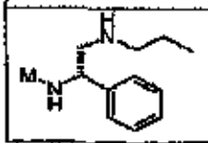
	D57
	D58
	D59
	D60
	D61
	D62
	D63
	D64
	D65
	D66
	D67
	D68
	D69
	D70

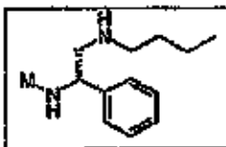
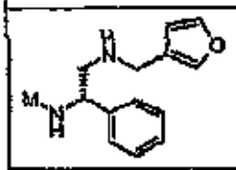
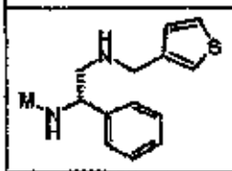
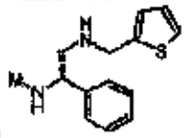
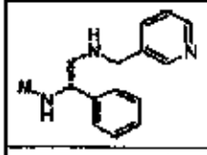
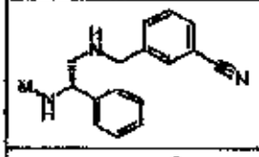
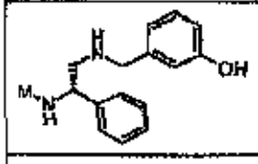
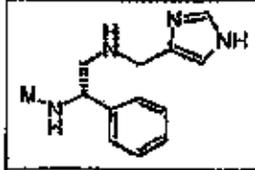
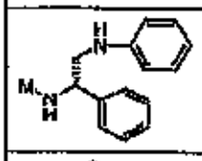
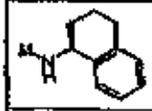
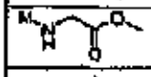
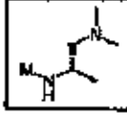
	D71
	D72
	D73
	D74
	D75
	D76
	D77
	D78
	D79
	D80
	D81
	D82
	D83
	D84
	D85
	D86

	D87
	D88
	D89
	D90
	D91
	D92
	D93
	D94
	D95
	D96
	D97
	D98
	D99
	D100
	D101
	D102
	D103
	D104
	D105
	D106

	D107
	D108
	D109
	D110
	D111
	D112
	D113
	D114
	D115
	D116
	D117
	D118
	D119
	D120
	D121
	D122

	D123
	D124
	D125
	D126
	D127
	D128
	D129
	D130
	D131
	D132
	D133
	D134
	D135
	D136
	D137
	D138

	D139
	D140
	D141
	D142
	D143
	D144
	D145
	D146
	D147
	D148
	D149
	D150
	D151

	D152
	D153
	D154
	D155
	D156
	D157
	D158
	D159
	D160
	D161
	D162
	D163

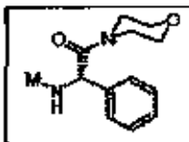
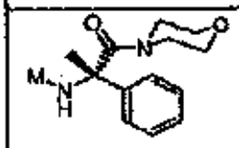
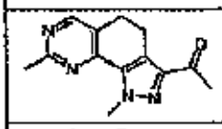
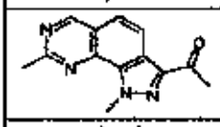
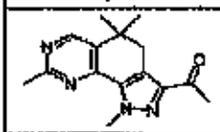
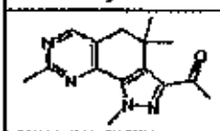
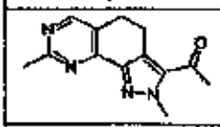
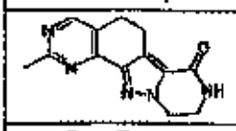
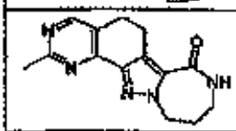
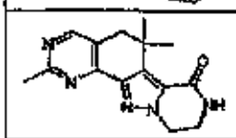
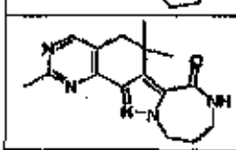
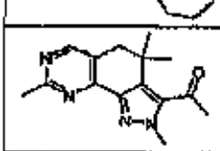
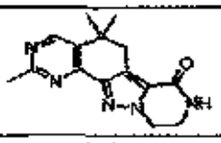
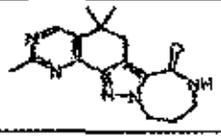
	D164
	D165

Tabla V

TABLA DE NÚCLEO M	
Estructura	Código
	M00
	M01
	M02
	M03
	M04
	M05
	M06
	M07
	M08
	M09

122
809
808

	**M10**
	**M11**

Los compuestos de la presente invención, preparados de acuerdo con los siguientes ejemplos, también se caracterizaron por ^{1H} RMN y/o por datos analíticos HPLC/MS; datos HPLC/MS fueron reconectados siguiendo unos de los métodos 1, 2 o 3.

Método 1 HPLC/MS

El equipamiento HPLC consistió de un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector PDA 996 Waters y un espectrómetro de masa cuadrupolo Micromas mod. ZQ single, equipado con una fuente de iones de electrorociado (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de datos se suministro por el software Empower and MassLynx 4.0.

El HPLC fue llevado a cabo a 25°C a una proporción de flujo de 1 mL/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra (4,6 x 50 mm, 3,5 µm). La fase A móvil fue de 5 mM de amortiguador de acetato de amonio (pH 5.5 con acido acético/acetonitrilo

123
809

95:5), y la fase B móvil fue H_2O/acetonitrilo (5:95): el gradiente fue de 10 a 90% de B en 8 minutos luego mantenido a 90% de 2 minutos. El volumen de inyección fue de 10 µl.

El espectrómetro de masa fue operado en un modo de ion positivo y negativo, el voltaje capilar fue configurado a 2.5 KV; la fuente de temperatura fue 120°C; el cono fue de 10 V; se configuro el rango de masa de exploración completa de 100 a 800 amu.

Método 2 HPLC/MS

El equipo HPLC consistió de un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro masas cuadrupolo mod. ZQ single, equipado con una fuente de Ion de electrorociado (ESI). El control de instrumentos, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fue suministrado por el software Empower and MassLynx 4.0.

El HPLC fue llevado a cabo a 25°C a una proporción de flujo de 1 mL/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra (3.0 x 30 mm, 3.5 µm). La fase A móvil fue de 5 mm de un amortiguados de acetato de amonio (pH 5.5 con acido acético/acetonitrilo 95:5), la fase B móvil fue de H_2O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90% de B 4

124
~~811~~
810

minutos luego mantenida a 90% B 1 minuto. El volumen de inyección fue de 10 µl.

El espectrómetro de masa fue operado en modo de Ion positivo y en negativo, el voltaje capilar se estableció en 2.5 KV; la fuente de temperatura fue de 120°C, el cono fue de 10 V; se configuro el rango de masa de exploración completa de 100 a 800 amu.

Método 3 HPLC/MS

El espectro de masa fue registrado sobre un espectrómetro de masa de trampa de ion LCQ Finnigan utilizando la técnica de ionización de electrorociado (ESI) con detección de Ion positivo y negativo. El espectrómetro de masa esta directamente conectado al sistema SSP4000 HPLC (termoseparación), equipado con un automuestreador LcPal (CTC Analytics) y un detector UV 6000LP PDA (termoseparación). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento fue desarrollado utilizando un software Xcalibur 1.2. El análisis HPLC fue llevado a cabo a temperatura ambiente y a una proporción de flujo 1 mL/min utilizando una columna RP C18 Waters ZorbaxSB C18 (4.6 x 50 mm; 1.8 µm).

125
812
811

La fase A móvil fue 5 mM de amortiguador de acetato de amonio (pH 5.5 con acido acético): acetonitrilo 90:10, y la fase B móvil fue de 5 mM de amortiguador de acetato de amonio (pH 5.5 con acido acético): acetonitrilo 10:90, el gradiente fue de 0 a 100% B en 7 minutos y luego mantenido 100% B durante 2 minutos antes de reequilibrio. El tiempo total LC es de 12 minutos. El volumen de inyección fue 10 µl. La detección UV se desarrollo entre 215 y 400 nm.

Los iones fueron generados bajo las siguientes condiciones: voltaje de rociador ESI 4.0 kV, temperatura capilar calentada 255°C, el gas nitrógeno de cubierta con una presión de 5.0 Bar. Un modo de detección de exploración completa (de 50 a 1000 amu) se utilizo con un análisis MS/MS del Ion mas intenso (energía de colisión normalizada: 35%).

Detección UV: 215-400 nm.

Ejemplo 1

2-etoxiciclohex-2-en-1-ona



126
~~813~~
812

50 g (0.45 mol) de 1,2-diciclohexandione se disolvió en una mezcla de 1 L de tolueno 0.5 L de etanol, 10 g de acido p-toluenosulfonico se agregó y la solución se calentó a reflujo durante 2 días. (TCL cloroformo/metanol 6/1). El solvente fue luego evaporado, el residuo redisuelto con diclorometano y lavado con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se seco sobre Na_2SO_4 y se concentró. El crudo se purificó y se cromatografió sobre una columna de sílica gel al eluar con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 98/2 (66% de rendimiento como un aceite).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, 3 H) 2.33-2.39 (m, 6 H) 3.67 (q, 2 H) 5.97 (t, 1 H).

Ejemplo 2

Etil (3-etoxi-2-oxocyclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato



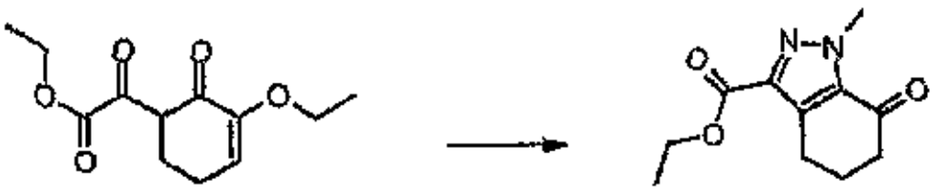
41.40 g (0.29 mol) de 2-etoxiciclohex-2-en-1-one fueron disueltos en 310 mL de dietil eter y 325 mL de 1M $liN(TMS)_2$ en tetrahidrofuerano fueron agregados gota a gota a -50°C. Después de 30 minutos a la misma temperatura, 44.2 mL de

dietiloxalato fueron también agregados bajo agitación. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche (TLC cloroformo). 300 mL de agua fueron entonces agregados, el pH ajustado a 4-5 al agregar HCL 1 N y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se seco sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografías sobre una columna de sílica gel eluada mediante cloroformo (765 de rendimiento como un aceite).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (t, 3 H) 1.51 (t, 3 H) 2.06-2.58 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.86 (q, 2 H).4.38 (q, 2 H) 6.09 (m, 1 H).

Ejemplo 3

Etil 1-metil-7-*oxo*-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato



30 g (0.125 mol) de etil (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato se disolvieron en 150 mL de acido acetico glacial y se agregaron 6.5 mL de metilhidrazina. La mezcla de agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente fue

entonces evaporado y el crudo redisuelto con agua, la solución se basificó con 30% de Na_2SO_4 y extraída con cloroformo. La capa orgánica fue entonces secada sobre Na_2SO_4 y concentrada. El residuo se cromatografió sobre una columna de sílica gel (eluyente: cloroformo) y cristalizada de una mezcla de n-hexano/dietil eter (TLC cloroformo; 63% rendimiento como un sólido blanco).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (t, *J* 6.89 Hz, 3 H) 1.51 (t, *J* 6.94 Hz, 3 H) 2.06-2.58 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.86 (q, *J* 6.83 Hz, 2 H).4.38 (q, *J* 6.94 Hz, 2 H) 6.09 (m, 1 H).

De acuerdo con el mismo método, pero empleando el derivado de hidrazina sustituido adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

Etil 1-tert-butil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (t, *J* 6.89 Hz, 3 H) 1.581 (s, 9 H) 2.30-2.93 (3m, 6 H) 4.18 (q, *J* 6.83 Hz, 2 H);

Etil 1-(2-hidroxietil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, *J* 7.20 Hz, 3 H) 1.9-2.9 (3m, 6 H) 3.7 (m, 2 H) 4.3 (q, *J* 7.20 Hz, 2 H).4.53 (t, *J* 5.85, 2 H) 4.77 (t, *J* 5.73, OH).

Etil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, *J* 7.20 Hz, 3 H) 1.29 (t, *J* 7.20 Hz, 3 H) 2.04 (m, 2 H); 2.52 (m, 2 H) 2.93 (q, *J* 6.10 Hz, 2 H).4.04 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.37 (q, *J* 7.20 Hz, 2 H).5.26 (s, 1 H);

Etil 7-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.05 (m, 2 H) 2.57 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.2 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 5.3 (2d, 2 H);

Etil 7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.08 Hz, 3 H) 2.05 (m, 2 H); 2.57 (t, *J* 7.44 Hz, 2 H).2.94 (m, 2 H) 4.30 (q, *J* 7.19 Hz, 2 H).5.46 (2d, 2 H);

180
817
816

Etil 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.04 (m, 2 H); 2.51 (m, 2 H) 2.87 (t, *J* 6.10 Hz, 2 H).4.27 (q, *J* 7.11 Hz, 2 H) 14.39 (s, 1 H);

Etil 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J* 7.13 Hz, 3 H) 2.10-2.19 (m, 2 H); 2.57-2.63 (m, 2 H) 3.05 (t, *J* 6.10 Hz, 2 H).4.37 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 7.54 (s, 2 H) 7.77 (d, *J* 8.78 Hz, 2 H) 7.96 (d, *J* 8.90 Hz, 2 H);

Etil 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.05-2.17 (m, 2 H); 2.56 (dd, *J* 7.26, 5.55 Hz, 2 H).3.03 (t, *J* 6.10 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.34 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 7.05 (d, *J* 9.02 Hz, 2 H) 7.44 (d, *J* 9.02 Hz, 2 H);

Etil 1-(4-cianofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.09-2.19 (m, 2 H); 2.60 (dd, *J* 7.32, 5.49 Hz, 2 H).3.04 (t, *J* 6.16 Hz, 2 H) 4.36 (q, *J* 7.11 Hz, 2 H) 7.80 (d, *J* 8.90 Hz, 2 H) 8.03 (d, *J* 8.78 Hz, 2 H);

Etil 7-oxo-1-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J* 7.13 Hz, 3 H) 2.10-2.21 (m, 2 H); 2.58 (dd, *J* 7.32, 5.61 Hz, 2 H).3.05 (t, *J* 6.16 Hz, 2 H) 4.36 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 7.61 (ddd, *J* 7.41, 4.73, 1.04 Hz, 1 H) 7.64 (dt, *J* 7.93, 0.98 Hz, 1 H) 8.07 (td, *J* 7.74, 1.83 Hz, 1 H) 8.57 (ddd, *J* 4.79, 1.86, 0.79 Hz, 1 H);

Etil 7-oxo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (t, 3H, J 7.08) 2.08 (m, 2 H); 2.54 (m, 2 H) 4.30 (q, 2H, J 7.08) 7.49 (m, 5 H);

Etil 1-benzil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

Etil 1-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.84-2.11 (m, 6 H); 2.28 (s, 3 H) 2.48-2.53 (m, 2 H) 2.91-3.00 (m, 2 H) 2.94 (t, *J* 6.16 Hz, 2 H) 4.32 (q, *J* 7.15 Hz, 2 H) 4.93-5.11 (m, 1 H);

(El derivado hidrazino que se empleo no se encuentra comercialmente disponible (CAS numero 53242-78-7) y fue sintetizado, como se describe en la literatura: WO 02/085906).

Etil 7-oxo-1-piperidin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

(El derivado hidrazino que se empleo no se encuentra disponible comercialmente y se sintetizó como se describe en la literatura: DE 3634942 A1).

Etil 1-(1-benzilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

133
829
819

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, J 7.07 H) 3.34 (s, 2 H) 4.31 (q, 2 H, J 7.07 Hz) 5.06 (m, 1 H) 7.35 (m, 5 H);

Etil 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

(El derivado hidrazino que se empleo no se encuentra comercialmente disponible y por lo tanto se sintetizó como se reporto en el ejemplo 69).

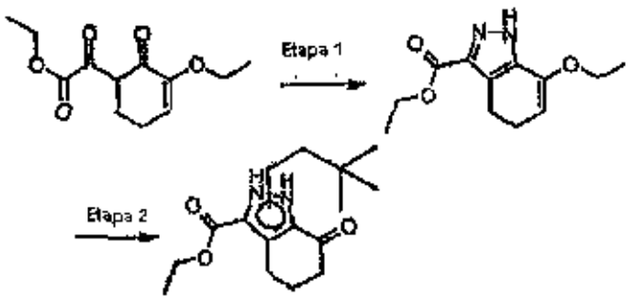
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (bs, 3 H) 2.59 (m, 1 H) 2.95 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.30 (m, 2 H) 4.48 (m, 1 H) 5.29 (m, 1 H);

Etil 1-(2-dimetilaminoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

Etil 1-(2-dimetilaminopropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

Ejemplo 4

Etil 1(2)-(3,3-dimetilbutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato



Etapa 1. Etil 7-etoxi-4,5-dihidro-1 H-indazole-3-carboxilato

1.2 *g* (5 *mmol*) de etil (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo) acetato se disolvió en 20 mL de etanol y 25 mL (5.2 mmol) de hidrato de hidrazina 98% se agregó gota a gota. La solución ae agito a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se calentó a 60°C durante 5 horas adicionales. El solvente se removió in vacuo y el residuo se tomo con dietil eter y el precipitado resultante se recolecto mediante filtración dando 0.8 g del compuesto del titulo, que se empleo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

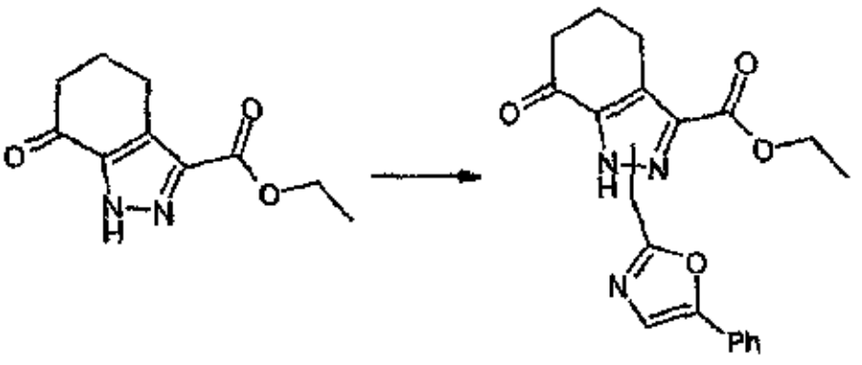
Etapa 2. Etil 1(2)-(3,3-dimetilbutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

0.28 g (1.17 mmol) de etil 7-etoxi-4,5-dihidro-1H-indazole-3-carboxilato se disolvió en 12 mL de dimetilformamida seca y

se agregó 0.25 g (1.40 mmol) de 3,3-dimetilbutil metanosulfonato. La solución resultante se trato con 0.06 g (1.40 mmol) de hidruro de sodio 60% en aceite mineral y la mezcla de reacción se agito a 65°C durante 4 horas. Se agregó agua a la reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo. El solvente se evaporó in vacuo y el residuo se redisolvio con 10 mL de metanol. Fueron agregadas entonces pocas gotas de HCL 1 N y después de 3 horas de reacción fue particionado entre agua y acetato de etilo, dando un crudo que, después de secar sobre Na_2SO_4, se purificó mediante cromatografia sobre columna de silica gel (eluyente hexano/etil acetato 95/5) (75% de rendimiento).

Ejemplo 5

Etil 7-oxo-1(2)-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato



136
823
822

900 mg (4.3 mmol) de etil 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato se disolvieron en 26 mL de DMF y 712 mg (5.16 mmol) de K_2CO_3 y fueron agregados 995 mg (5.16 mmol) de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3-oxazol, la mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante 5 horas y luego el solvente se removió bajo vacío el *residuo se* disolvió en *diclorometano y se* lavo con agua. La capa orgánica se seco sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Mediante cromatografía, fueron recuperados 405 mg (30% de rendimiento) de dos regioisómeros.

Etil 7-oxo-1-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, 3 H) 2.09 (m, 2 H) 2.59 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.31 (q, 2 H) 6.04 (s, 2 H) 7.39 (m, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.63 (s, 1 H) 7.66 (m, 2 H);

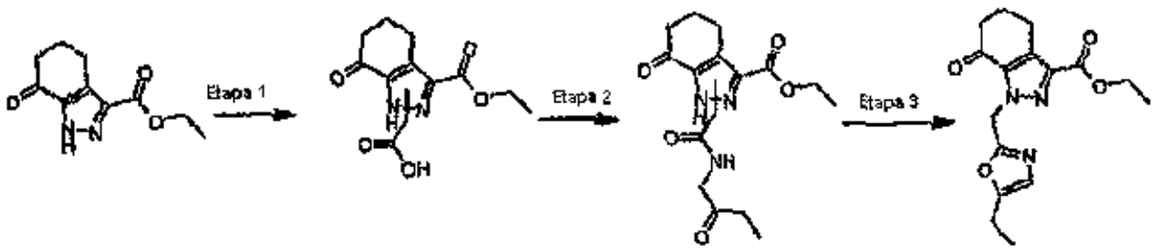
Etil 7-oxo-2-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H) 2.09 (m, 2 H) 2.60 (m, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 4.31 (q, 2 H) 5.98 (s, 2 H) 7.39 (m, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.62 (s, 1 H) 7.66 (m, 2 H).

137
824
823

Ejemplo 6

Etil 1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato



Etapa 1. ácido [3-(etoxicarbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1(2)-il] acetico

1 g (4.8 mmol) de etil 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato se disolvió en 30 mL de DMF seco y se trato con 1.59 g (11.52 mmol) de K_2CO_3 y 800 mg (5.76 mmol) de acido bromoacético a temperatura ambiente. Después de calentar a 80°C durante toda la noche la mezcla se enfrió y el solvente se removió bajo vacío. El crudo fue disuelto en agua y neutralizado con HCL 37%. Tres extracciones con diclorometano lograron 1.7g del crudo que fue purificado mediante cromatografía de destello (diclorometano eluyente) produciendo 783 mg (61%) del producto como mezcla de regioisómero.

138
825
824

Etapa 2. Etil 7-oxo-1(2)-{2-oxo-2-[2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

743 mg (2.79 mmol) de acido [3-(etoxicarbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1(2)-il]acetico como mezcla de isomeros fueron disueltos en 28 mL de DMF y 2.18 g (4.18 mmol) de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), 690 mg (5.58 mmol) de clorhidrato de 1-aminobutan-2-one y se agregaron 2.4 mL (13.95 mmol) de N-etil-N,N-diisopropilamina. Después de 2 horas el solvente se evaporó en vacío, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavo con $NaHCO_3$. Saturado, agua salubre y agua. La purificación mediante cromatografía de destello (hexano eluyente/etilacetato 8/2) produjo 511 mg de etil 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato y 20 mg de etil 7-oxo-2-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilate (57% de rendimiento total).

etil 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

1389
826
825

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (t, 3 H) 1.32 (m, 2 H) 2.44 (q, 2 H) 2.52 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.98 (d, 2 H) 4.31 (q, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 8.44 (t, 1 H);

etil 7-oxo-2-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (t, 3 H) 1.31 (t, 3 H) 2.08 (m, 2 H) 2.44 (q, 2 H) 2.53 (t, 2 H) 2.94 (t, 2 H) 3.99 (d, 2 H) 4.29 (q, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 8.48 (t, 1 H).

Etapa 3. Etil 1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

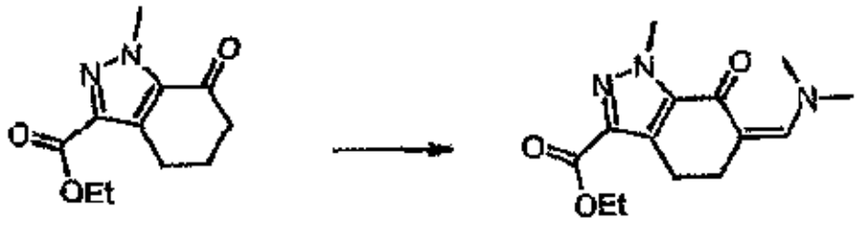
Una solución de 506 mg (1.51 mmol) de etil 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato en tolueno (45 mL) se trataron con 0.422 mL (4.53 mmol) de triclururo fosfórico y calentados a 90°C por 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se neutralizo con NaOH 5N, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y la capa orgánica logro 425 mg de crudo que se purificó sobre sílica gel (eluyente hexano/etilacetato 7/3). 285 mg del compuesto de titulo fueron así aislados (60%de rendimiento)

140
827
826

^1H NMR (*400 MHz, DMSO-d_6*) δ *ppm* 1.16 (t, 3 H) 1.32 (t, 3 H) 2.08 (m, 2 H) 2.63 (m, 4 H) 2.97 (t, 2 H) 4.31 (q, 2 H) 5.84 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H).

Ejemplo 7

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato



16 g (0.07 mol) de etil 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato se disolvieron en 100 mL de dimetilformamida y se agregaron 32 ml de dimetilformamida diterbutil acetato. La mezcla se agito 60°C durante 8 horas. El solvente luego se evaporó en vacuo y el producto fue cristalizado de etanol (90% de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.72-2.95 (m, 4 H) 3.04-3.14 (m, 6 H) 4.10 (s, 3 H) 4.24 (q, *J* 7.20 Hz, 2 H) 7.46 (m, 1 H).

Al trabajar de acuerdo con el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

Etil 1-tert-butil-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-(2-hidroxietil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.80 (t, *J* 6.34 Hz, 2 H) 2.88 (t, *J* 6.21, 2 H).3.70 (m, 2 H) 4.24 (q, *J* 7.07 Hz, 3 H) 4.58 (t, *J* 5.97 Hz, 2 H) 4.79 (bs, OH) 7.47 (bs, 1 H);

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.28 (t, *J* 7.13 Hz, 3H).2.86 (m, 4 H) 3.10 (s, 6 H) 4.10 (q, *J* 7.11 Hz, 2 H) 4.26 (q, *J* 7.11 Hz, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 7.43 (s, 1 H);

Etil 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

H43
~~830~~
829

Etil -6-[(dimetilamino)metileno]-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.87-2.93 (m, 2 H).2.95-3.00 (m, 2 H) 3.12 (s, 6 H) 3.83 (s, 3 H) 4.32 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 7.00 (d, *J* 9.02 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J* 9.02 Hz, 2 H) 7.42 (s, 1 H);

Etil 1-(4-cianofenil)-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.13 Hz, 3 H) 2.88-2.94 (m, 2 H).2.97-3.03 (m, 2 H) 3.14 (s, 6 H) 4.34 (q, *J* 7.15 Hz, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.73 (d, *J* 8.90 Hz, 2 H) 7.96 (d, *J* 8.78 Hz, 2 H);

Etil -6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.87-2.93 (m, 2 H).3.00 (t, *J* 6.71 Hz, 2 H) 3.13 (s, 6 H) 4.33 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.54;(ddd, *J* 7.47, 4.79, 1.04 Hz, 1 H) 7.56 (dt, *J* 8.02, 0.93 Hz, 1 H) 7.99-8.04 (m, 1 H) 8.52 (ddd, *J* 4.82, 1.89, 0.85 Hz, 1 H)

Etil 6-(dimetilamino)metileno-1-(3,3.dimetilaminobutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

Etil 6-(dimetilamino)metileno-2-(3,3.dimetilaminobutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.88 (2m, 4 H).3.10 (s, 6 H) 4.33 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 5.45 (q, *J* 8.90 Hz, 2 H) 7.50 (bs, 1 H);

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.82 (s, 3 H).4.29 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 5.57 (q, *J* 9.02 Hz, 2 H) 7.53 (bs, 1 H);

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

Etil 1-benzil-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

145
832
831

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-(1-metilpiperidin-4-il)7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-piperidin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

Etil 1-(1-benzilpiperidin-4-il)-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.76-2.15 (m, 4 H).2.79-3.01 (m, 4 H) 3.13 (s, 6 H) 3.24-3.64 (m, 6 H) 4.29 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 5.30 (dd, *J* 17.01, 7.26 Hz, 1 H) 7.14-7.40 (m, 6 H).

Etil 1-(1-acetilpiperidina-4-il)-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-(1-formilpiperidina-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

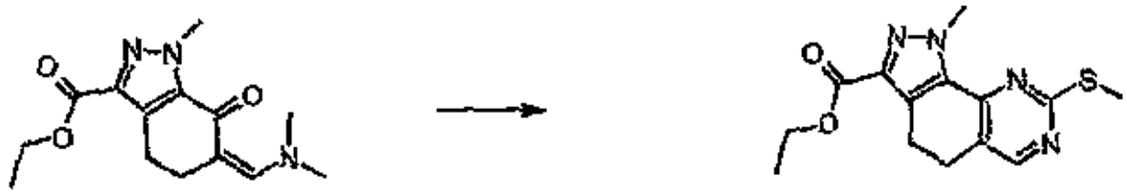
Etil 1-(2-dimetilaminoetil)metileno)-6-dimetilaminometileno-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

Etil 1-(2-dimetilaminopropil)-6-dimetilaminometileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;

147
834
833

Ejemplo 8

Etil 1-metil-8-(metiltio)-4,5,-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazoline -3-carboxilato [B67-X04-M00(C01)-D01]



9 g (69 mmol) de etil-6-[(dimetilamino) metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato se disolvieron en 350 mL de dimetilformamida anhidra y 13.4 g de acetato de potasio anhidro (138 mmol) y 19.18 g (19 mmol) y se agregaron 19.18 g (69 mmol) de sulfato de metilisotiourea. La mezcla se mantuvo a 90°C bajo agitación durante 8 horas. El solvente fue luego evaporado, el residuo redisuelto con diclorometano y lavado con agua. La capa orgânica se seco sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El crudo fue finalmente triturado con dietileter y recolectado mediante filtración para dar 15.5 g (74% de rendimiento) del compuesto del titulo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.54 (s, 3 H).2.84-3.00 (m, 4 H) 4.26 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 8.53 (m, 1 H).

148
~~835~~
834

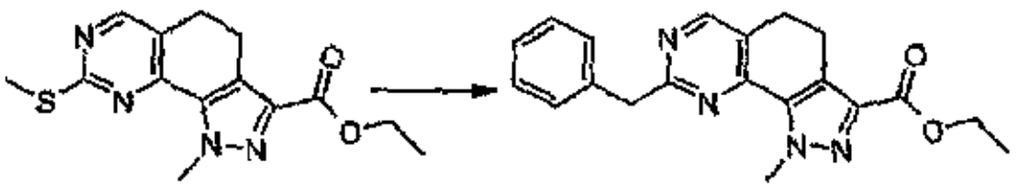
Luego el mismo método pero empleando un derivado de isotiurea sustituida adecuada, fueron preparados los siguientes compuestos:

Etil 8-(benziltio)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazoline -3-carboxilato [B04-X04-M00(C01)-D01];

Etil 1-metil-8-(feniltio)-4,5,-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazoline -3-carboxilato [B04-X04-M00(C01)-D01]

Ejemplo 9

Etil 8-benzil-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazoline -3-carboxilato [B04-X06-M00(C01)-D01]



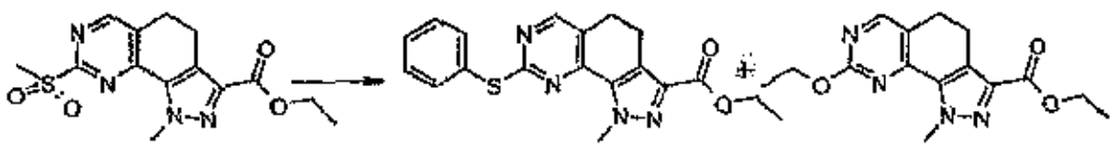
Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron 0.5 M de solución de bromuro de benzilzinc en THF (3.11 mL, 1.556 mmol) a una mezcla de etil 1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (237 mg, 0.778 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (9mg, 0.0078 mmol, 1%). Después de 20 horas de calentar a 60°C bajo nitrógeno, la mezcla fue enfriada a

temperatura ambiente, agitada con bicarbonato de sodio acuoso y etil acetato y luego filtrada. La fase orgánica fue entonces separada y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seco sobre Na_2SO_4, se evaporó y el crudo fue purificado sobre sílica gel (eluyente de diclorometano/metanol 97/3). 20 mg del compuesto del titulo se aislaron.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H) 2.99 (m, 4 H).4.23 (s, 2 H) 4.27 (m, 5 H) 7.23 (m, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.36 (m, 2 H) 8.66 (s, 1 H).

Ejemplo 10

Etil 1-metil-8-(feniltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazoline -3-carboxilato [B04-X04-M00(C01)-D01]



A una suspensión agitada de etil 1-metil-8-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (46 mg, 0.137 mmol) y feniltiol (16 µl, 17 mg, 0.15 mmol) en etanol (1 mL), se agregó hidróxido de sodio 1*N* (150 µl, 0.15

mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después la mezcla se agito durante 3 días, se agregó acido clorhídrico 1N (150 µl, 0.15 mmol) y el solvente se removió bajo vacío. Mediante cromatografía sobre sílica gel (eluyente: diclorometano/metanol 97/3), 13 mg de etil 1-metil-8-(feniltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h]quinazolina-3-carboxilato y 10 mg de etil 8-etoxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato fueron aislados.

B04-X04-M00(C01)-D01

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (t, 3 H) 2.86 (t, 2 H).2.93 (t, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 4.25 (q, 2 H) 7.48 (m, 3 H) 7.64 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H).;

B04-X04-M00(C01)-D01

B03-X03-M00(C01)-D01

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, 3 H) 1.38 (t, 3 H).2.91 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 4.33 (m, 5 H) 4.41 (q, 2 H).

Ejemplo 11

1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxamida [B67-X04-M00(C01)-D03]

152
~~139~~
838

13.00 g (0.043 mol) de etil 1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h]quinazolina-3-carboxilato se *suspendieron* en una mezcla de 200 mL de metanol, 200 mL de dimetilformamida y 200 mL de hidrato de amonio 30%. La mezcla fue agitada a 65°C en una botella cerrada durante aproximadamente 8 horas. El solvente fue entonces evaporado hasta sequedad, el residuo *se redisolvió* con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El crudo se purificó mediante *cromatografías* sobre una *columna* de sílica gel eluada mediante una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo, dando 6.16 g (52% *de* rendimiento) *del compuesto* del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 2.75-3.05 (m, 4 H) 4.28 (s, 3 H) 7.47 (bs, 2 H) 8.51 (m, 1 H).

Ejemplo 12

1-metil-8-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxamida [B67-X05-M00(C01)-D03]



153
840
839

6,00 g (0.022 mol) de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida se disolvieron en 1000 mL de dimetilformamida y se agregaron 40.18 g de oxono. La mezcla se agitó 16 horas a temperatura ambiente. Fueron agregados entonces agua y acetato de etilo y separadas las capas. La capa orgánica se secó finalmente sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo fue triturado con dietileter y 5.40 g (80% de rendimiento) del compuesto del título fueron recolectados mediante filtración.

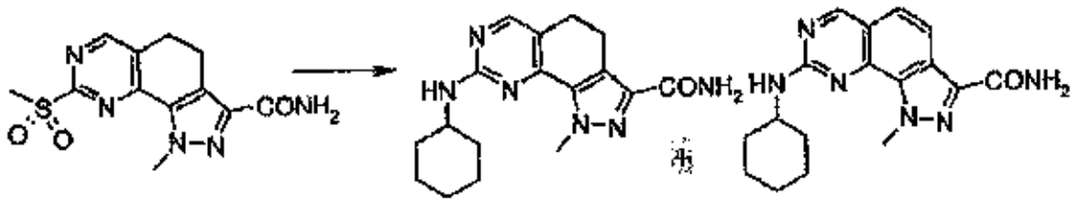
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.06 (m, 4 H) 3.43 (s, 3 H) 4.29 (s, 3 H) 7.45 (bs, 2 H) 8.91 (m, 1 H).

Al trabajar de pronto con esta metodología se preparó el siguiente compuesto:

Etil 1-metil-8-(metilsulforil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B67-X05-M00(C01)-D03]

Ejemplo 13

8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxamida [B27-X00-M00(C01)-D03] **y 8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxamida** [B27-X00-M01(C01)-D03]



1.5 g de 1-metil-8-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxamida fueron disueltos en 100 mL de dimetilsulfoxido seco y se agregaron 1.15 mL de ciclohexilamina. Después de 16 horas a 80°C bajo nitrógeno el solvente se evaporó y se redujo la presión. El residuo fue entonces redisuelto con diclorometano y y lavado con agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y evaporada hasta sequedad. Mediante cromatografía sobre una columna de sílica gel (eluante diclorometano/acetona 9/1) 300 mg de 8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxamida y 200 mg de 8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-*dihidro* de 1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxamida y fueron obtenidos (30% de rendimiento total).

B27-X00-M00-(C01)-D03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63 (m, 10 H) 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.69 (m, 1 H) 4.31 (m, 3 H) 6.94 (d, *J* 6.58 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H);

B27-X00-M01-(C01)-D03

156
843
842

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63 (m, 10 H) 3.88 (m, 1 H) 4.66 (s, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.47 (d, *J* 8.66 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.87 (d, *J* 8.66 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H)

Al trabajar de acuerdo con esta metodología, y al tomar en cuanta que cuando la amina está disponible como una sal, cantidades estequimétricas de carbonato de potasio fueron empleadas, los siguientes compuestos fueron preparados como se codificó en la tabla 6:

B76-X06-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 (m, 6 H) 2.75 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.76 (m, 4 H) 4.29 (s, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H)
B23-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ ppm 2.21 (s, 6 H) 2.46 (m, , 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.95 (m, , 2 H) 3.41 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.90 (t, *J* 5.73 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B24-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (m, 4 H); 2.49 (m, 4 H); 2.95 and 2.61 (2m, 4 H); 3.40 (m, 2 H); 4.32 (s, 3 H); 6.95 (bs, NH); 7.2-7.4 (2s, 2 H); 8.21 (s, 1 H).
B25-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (m, 6 H) 2.52 (m, 6 H) 2.70 (m, 2 H,) 2.95 (m, 2 H,) 3.42 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 7.2-7.4 (2s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).
B26-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.37-2.54 (m, 6 H) 2.74 (m, 2 H,) 2.95 (m, 2 H.) 3.45 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 6.93 (bs, NH) 8.22 (s, 1 H).
B28-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (m, 11 H) 2.72 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H,) 3.16 (m, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 7.14-7.49 (3bs, 3 H) 8.19 (s, 1 H).
B29-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400) MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (m, 3 H) 2.60-3.20 (m, 10H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.88 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 6.88 (bs, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).

157
844
843

B30-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.98 (m, 2 H) 3.07 (m, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.60 (m, 2 H) 7.44 (m, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H).
B31-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.62 (d, *J* 6.10 Hz, 2 H) 7.23 (m, 2 H) 7.34 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.73 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.50 (m, 1 H).
B32-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.86 (m, 4 H) 4.17 (s, 3 H) 4.56 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.34 (dd, *J* 7.87, 4.69 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.74 (m, 1 H) 7.74 (dt, *J* 7.68, 1.83 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.44 (dd, *J* 4.76, 1.46 Hz, 1 H) 8.57 (d, *J* 1.83 Hz, 1 H)
B33-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.93 (m, 2 H) 4.55 (d, J 6.22 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.78 (bs, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.49 (m, 2 H).
B34-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.62 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.54-7.76 (2m, 4 H) 7.82 (bs. 1 H) 8.24 (s, 1 H).
B35-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 4.44 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 5.97 (s, 2 H) 6.83 (m, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H);7.42 (s, 1 H) 7.63 (bs, 1 H) 8.23 (s, 1 H).

B37-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.22 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.34 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 7.09 (bs, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B38-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.81 (t, *J* 7.38 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 3.54 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.86 (s, 1 H) 7.16 (t, *J* 5.55 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 12.00 (s, 1 H)
B39-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.00 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.33 (m, 4 H) 4.25 (s, 3 H) 6.99 (s, 1 H) 7.27 (m, 3 H) 7.24 (s, 3 H) 7.43 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B40-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 2.44 (m, *J* 4.39 Hz, 4 H) 2.83 (m, 4 H) 3.10 (m, 4 H) 4.20 (s, 3 H) 4.47 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 6.78 (m, 2 H) 6.94 (m, 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B41-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.83 (m, 4 H) 3.11 (s, 4 H) 4.22 (s, 3 H) 4.43 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 6.88 (d, *J* 8.78 Hz, 2 H) 7.20 (d, *J* 8.66 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (t, 1 H) 7.57 (t, *J* 6.10 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B42-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.27 (s, 3 H) 4.71 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 6.96 (m, 1 H) 7.32 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H).
B44-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.85 (m, 4 H) 4.27 (s, 3 H) 4.52 (d, *J* 5.97 Hz, 2 H) 6.24 (d, *J* 2.68 Hz, 1 H) 6.38 (dd, *J* 3.11, 1.89 Hz, 1 H) 7.23 (m, *J* 0.49 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.56 (m, *J* 0.98 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H)
B45-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.5-1.9 (3m, 4 H) 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H) 3.6-3.8 (2m, 2 H) 4.05 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.10 (bs, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H).
B46-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.93 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 4.19 (s, 3 H) 4.51 (d, *J*=6.34 Hz, 2 H) 6.74 - 6.82 (m, 1 H) 6.87 - 6.96 (m, 2 H) 7.16 - 7.30 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.68 (t, *J*=6.65 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B47-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (none, 2 H) 2.81 (m, 4 H) 3.10 (none, 1 H) 4.34 (s, 3 H) 7.00 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B48-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 (s, 6 H) 2.14 (s, 3 H) 2.22 (m, *J* 2.07 Hz, 6 H) 4.70 (s, 3 H) 7.19 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.48 (d, *J* 8.66 Hz, 1 H)

160
847
846

	7.76 (s, 1 H) 7.91 (d, *J* 8.66 Hz, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B49-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 (s, 3 H) 1.04 (d, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.19 (s, 3 H) 1.4-2.4 (5m, 8H) 2.70-3.00 (2t, 4 H) 3.34 (bs, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 7.23-7.42 (3bs, 3 H) 8.20 (s, 1 H)
B50-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (m, 2 H) 1.91 (d, *J* 11.71 Hz, 2 H) 2.06 (m, 2 H) 2.73 (m, *J* 7.93, 7.44 Hz, 2 H) 2.83 (d, *J* 11.34 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 3.48 (s, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.01 (d, *J* 4.51 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.30 (m, 5 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B51-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.93 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.10 (s, 3 H) 4.60 (d, *J*=6.10 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.27 (s, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 7.77 (d, *J*=8.41 Hz, 2 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B52-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.93 (m, 2 H) 3.18 (s, 3 H) 4.63 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 7.86 (m, 3 H) 8.24 (s, 1 H).
B53-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.11 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 4.43 (s, 3 H) 7.37 (m, 4 H) 7.57 (s, 1 H) 7.74 (m, 2 H) 8.20 (m, 2 H) 8.92 (s, 1 H).
B54-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 and2.93 (2t, 4 H, J 8.04 Hz) 4.18 (s, 3 H) 4.49 (d, 2 H, 6.34 Hz) 7.13 (m, 1 H) 7.36 (m, 1 H) 7.42 and 7.23 (2s, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 7.73 (bs, 2 H) 8.23 (s, 1 H).
B55-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.24 (m, 2 H) 0.44 (m, 2 H) 1.13 (m, 1 H) 2.74 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.68 Hz, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 7.17 (t, *J* 5.79 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B56-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 3.51 - 3.75 (m, 2 H) 4.04 (dd, *J*=11.52, 6.77 Hz, 1 H) 4.27 (s, 3 H) 4.34 (dd, *J*=11.58, 2.19 Hz, 1 H) 4.38 - 4.48 (m, 1 H) 6.74 - 6.94 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.36 (t, *J*=5.97 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B57-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.14 (bs, 3 H) 4.62 (d, , *J* 6.22 Hz2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.60 (m, 1 H) 7.83 (bs, 1 H) 9.26 (s, 1 H).
B58-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.05 (m, 2 H) 3.69 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.24 (3m, 3 H) 7.32 (m, 1 H), 7.43 /m, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.51 (m, 1 H).
B59-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 and 2.93 (2t, 4 H, J 7.56) 4.18 (s, 3 H) 6.27 (2s, 2 H) 7.22 (m,

161
~~848~~
847

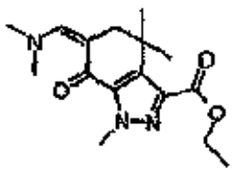
	1 H) 7.31 (2s, 2 H) 7.37-7.43 (2m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.74 (bs, 1 H) 8.24 (s, 1 H).
B30-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.72 (s, 3 H) 6.67 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 8.33 (m, 1 H) 8.35 (m, 1 H) 9.73).
B45-X00-M01(C01)-D03	*^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50-2.00 (2m, 4 H) 3.34 (m, 2 H) 3.67-3.69 (2m, 2 H) 4.18 (m, 1 H) 4.67 (s, 3 H) 7.42 (m, 1 H) 7.74 (m, 2 H) 7.88 (m, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H).*
B28-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90-2.00 *(6m, 11 H) 3.34 (m, 2 H) 4.67 (s, 3 H) 7.41 (bs, 1 H) 7.48 (m, 2 H) 7.86 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H).*
B29-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.04 (m, 1 H) 4.66 (s, 3 H) 7.42 (bs, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H).
B50-X00-M01(C01)-D03	*^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.65 (s, 3 H) 7.00-8.00 (m, 9H) 9.14 (s, 1 H).*
B55-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ ppm 0.31 (m, 2 H) 0.49 (m, 2 H) 1.25 (m, 1 H) 3.33 (m, 2 H) 4.68 (s, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H).
B01-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.84 (m, 4 H) 3.40 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 4.66 (s, 1 H) 6.96 (t, *J* 5.67 Hz, *1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)*
B02-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 4.45 (m, 1 H) 7.05 (bs, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H).
B05-X00-M00(C01)-D03	*^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.93 (m, 2 H) 4.17 (bs, 3 H) 4.55 (d, J 6.22 Hz, 2 H) 7.15-7.40 (m, 7H) 7.70 (bs, 1 H) 8.23 (s, 1 H).*
B69-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.74 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.44 (s, 3 H) 4.32 (s, 3 H) 4.46 (d, *J*=5.73 Hz, 2 H) 5.66 (dd, *J*=3.41, 0.73 Hz, 1 H) 5.84 (d, *J*=3.29 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.28 (t, *J*=4.94 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B70-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 and 2.95 (2t, 4 H, J 7.32 Hz) 4.24 (s, 3 H) 4.57 (d, 2 H, J 6.22 Hz) 6.13 (s, 1 H) 7.23 and 7.43 (2s, 2 H) 7.64 (bs, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B71-X00-M00(C01)-D03	
B72-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 4.58 (d, *J*=6.22 Hz, 2 H) 6.53 (dd, *J*=2.50, 1.77

163
850
849

	Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J*=1.71, 0.49 Hz, 1 H) 7.74 - 7.77 (m, 1 H) 7.77 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.43 (dd, *J*=2.50, 0.55 Hz, 1 H)
B74-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 4.43 (s, 3 H) 7.23 (bs, 1 H) 7.43 (bs, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Ejemplo 14

Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato



Etapa 1 3-metoxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona



Una solución de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (80,0 g, 0,57 mol) *en metanol anhidro* (600 mL) fueron tratados con una *solución* 1 M de cloruro de titanio (T_iCL_4) en diclorometano (17.2 mL). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente,

la mezcla fue lentamente vertida en una solución de $NaHCO_3$ fría al 5% y extraída con metil éter (450 mL x 6). Las capas orgánicas fueron recolectadas, lavadas con agua salubre, secadas sobre Na_2SO_4 y evaporadas hasta sequedad logrando el compuesto del título (81,5 g, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.05 (s, 6 H) 2.19 (s, 2 H) 2.26 (s, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 5.35 (s, 1 H).

Etapa 2. 5,5-dimetil-ciclohex-2-enona



Una solución de 3-metoxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (80 g, 0.52 mol) el tetrahidrofurano anhidro (270 mL) fue tratado gota a gota con una solución 1 M de $LiAlH_4$ en tetrahidrofurano (182 mL), bajo atmósfera de argón y manteniendo la temperatura de la reacción entre 0°C y 5°C. A la temperatura se le permitió elevarse a 25°C y la mezcla se agitó durante 4 horas. La suspensión resultante se enfrío con un baño de hielo, se apagó con acetato de etilo (30 mL) y se vertió con precaución en una solución de H_2SO_4 enfriada 2 M. La solución acuosa fue entonces extraída con metil eter (300

mL x 3), secada sobre Na_2SO_4 y evaporada bajo presión reducida para remover la mayoría del solvente. El material crudo contenido en el compuesto del título como un aceite con bajo punto de ebullición fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.04 (s, 6 H) 2.23 (dd, *J* 4.10, 2.05 Hz, 2 H) 2.27 (s, 2 H) 6.02 (dt, *J* 9.96, 2.05 Hz, 1 H) 6.85 (dt, *J* 9.96, 4.10 Hz, 1 H).

Etapa 3 **4,4-dimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]reptan-2-ona**



5,5-dimetil-ciclohex-2-enona de la etapa previa (0.52 mol teórico) se disolvieron en etanol (500 mL), se enfriaron a 0°C y se trataron con 30% de peróxido de hidrógeno (265 mL, 2.6 mol). La solución resultante se trató gota a gota con solución NaOH al 2% (142 mL, 0.067 mol) manteniendo la temperatura de reacción alrededor de 0°C. La mezcla se le permitió permanecer a 4°C durante 24 horas y fue entonces diluida con agua (900 mL) y extraída con eter de etilo (450 mL x 4).

Los extractos fueron recolectados, lavados con una solución de Na_2SO_5 al 5%, con agua salobre, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante destilación bajo vacío para obtener el compuesto del título (56.8 g, 78.3 de rendimiento) un aceite incoloro.

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 0.91 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.82 (m, 2 H) 2.03 (d, *J* 15.53 Hz, 1 H) 2.64 (d, *J* 13.77 Hz, 1 H) 3.20 (dt, *J* 3.74, 0.92 Hz, 1 H) 3.49 (t, *J* 4.10 Hz, 1 H).

Etapa 4 **2-metoxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona**

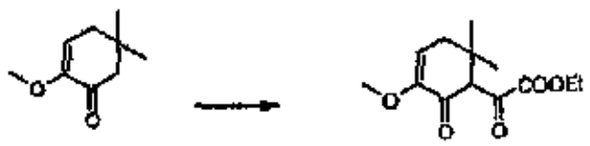


Una solución de 4,4-dimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]reptan-2-ona(44.0 g, 0.31 mol) en metanol (250 mL) se agregó a una solución de 85% de hidróxido de potasio (20.7 g, 0.31 mol) en metanol (450 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo en esta temperatura durante 20 horas y fue entonces calentada a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar la solución se diluyó con agua (1.2 L) y se extrajo con etil éter (350 mL x 5). Los extractos orgánicos fueron recolectados, lavados con agua salubre, secados sobre Na_2SO_4 y evaporados bajo vacío para remover la mayoría del solvente. El material crudo fue

purificado mediante destilación para obtener el compuesto del título (32.8 g, 68% de rendimiento) como un aceite.

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.04 (s, 6 H) 2.30 (d, *J* 4.69 Hz, 2 H) 2.35 (s, 2 H) 3.59 (t, 3 H) 5.67 (t, *J* 4.54 Hz, 1 H).

Etapa 5 **Etil(3-metoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato.**



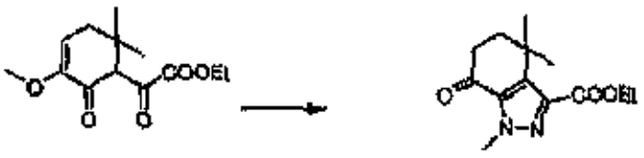
60% de hidruro de sodio en aceite mineral (2.41 g, 60.3 mmol) fueron suspendidos entre tetrahidrofuran anhidro (60 mL) bajo atmósfera de argón y tratados con una solución de 2-metoxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (6.20 g, 40.2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL). Después de 15 minutos, se agregó una solución de dietil oxalato (8.17 mL, 60.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) y la mezcla se refluyó durante 1 hora. La suspensión se diluyó con agua (800 mL), se acidificó con HCL 1 N (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). Las capas orgánicas se reconectaron, se lavaron con agua salubre, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad para obtener compuesto crudo del título (10.60

168
855
854

g) como un aceite de naranja, que fue utilizado sin purificación adicional.

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.41 (t, 3 H) 2.77 (s, 2 H) 3.13 (s, 6 H) 4.23 (s, 3 H) 4.40 (q, *J* 7.13 Hz, 2 H) 7.58 (s, 1 H).

Etapa 6 **Etil 1,4, 4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato.**

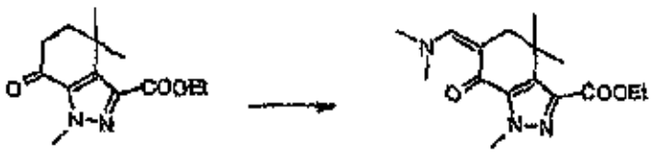


Una solución de etil (3-metoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de la etapa previa (40.2 mmol teórico) en ácido acético (65 mL) se trató gota a gota con una solución de metil hidracina (2.14 mL, 40.2 mmol) *en ácido acético* (20 mL) y se le permitió permanecer a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue entonces diluida con agua (8900 mL) y extraída con acetato de etilo (500 mL x 2). Los extractos orgánicos fueron lavados con agua salubre, secados sobre Na_2SO_4 y evaporados hasta sequedad. El material crudo fue cromatografiado sobre sílica gel eluado con *diclorometano/etil acetato 100:5 para obtener* el compuesto puro del título (4.8 g, 47.7% de rendimiento).

169
856
855

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.42 (t, *J* 7.18 Hz, 3 H) 1.49 (s, 3 H) 1.98 (t, *J* 6.45 Hz, 2 H) 2.61 (t, *J* 6.45 Hz, 2 H) 4.19 (s, 3 H) 4.43 (q, *J* 7.03 Hz, 2 H)

Etapa 7. Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,67-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

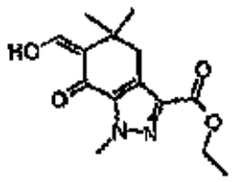


Una solución de etil 1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato (4.8 g, 19,18 mmol) en dimetilformaida anhidra (30 mL) se extrajo con dimetilformamida di-tert-butilacetal (9.19 mL, 38.35 mmol) A 65°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el material crudo se cristalizó de hexano para darle compuesto del título (5.1 g, 87% de rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.21 (m, 9H) 2.76 (s, 2 H) 3.15 (s, 6 H) 4.22 (s, 3 H) 4.41 (q, 2 H).

Ejemplo 15

Etil 6(hidroximetileno)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato



Etapa 1. **5,5-dimetil-7-oxabiciclo[4.1.0]reptan-2-ona**



Una solución de 4, 4-dimetil-ciclohex-2-enona (32.0 g, 0.26 mol) y 30% de peróxido de hidrógeno (132 mL, 1.29 mmol) en metanol ((250 mL) se trató gota a gota con una solución de hidróxido de sodio al 2% (70 mL, 0.035 mol) manteniendo la temperatura de reacción alrededor de 0°C. a la mezcla se le permitió permanecer a 4°C durante 20 horas y luego se diluyó con agua (400 mL) y extrajo con dietileter (250 mL x 4).

Los extractos fueron recolectados, lavados con una solución de $Na_2S_2O_5$ al 5%, con agua salubre, secado sobre el Na_2SO_4, y concentrada bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante destilación bajo vacío para obtener el compuesto del título (27.6 g, 76.4 de rendimiento) como un aceite.

HZ
859
858

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.05 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.20-2.50 (m, 5 H) 3.20 (m, 1 H).

Etapa 2. 2-metoxi-4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona

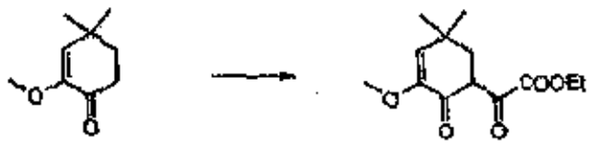


Una solución de 5,5-dimetil-7-oxabiciclo[4.1.0]heptan-2-ona (19.4 g, 138.4 mmol) en metanol (95 mL) se agregó a una solución de 85% de hidróxido de potasio (9.1 g, 138.4 mmol) en metanol (285 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 20 horas y luego se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriamiento, la solución se diluyó con agua (750 mL) y se extrajo con dietileter (350 mL x 4). Los extractos orgánicos fueron recolectados, lavados con agua salubre, secados sobre Na_2SO_4 y evaporados hasta seguedad. El material crudo se tomó con hexano (380 mL), se mantuvo bajo agitación vigorosa durante 30 minutos y se filtró para remover el material sólido. El filtrado se evaporó bajo vacío para obtener el compuesto puro del título (9.8 g, 45.9% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

173
960
859

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ ppm 1.23 (s, 6 H) 1.87 (t, 2 H) 2.61 (t, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 5.57 (s, 1 H)

Etapa 3. **Etil(3-metoxi-5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-*en*-1-il)(oxo)acetato**

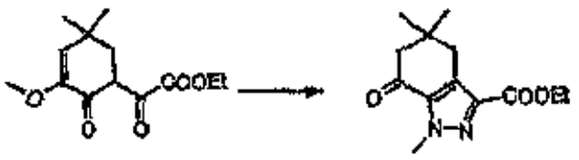


Una solución de 2-metoxi-4,4-dimetil-ciclohex-2-enona (12.5 g, 81.1 mmol) y dietil oxalato (12.1 mL, 89.2 mmol) en etil eter se trató con y una solución 1 M de litio bis(trimetilsilicio)amida en tetrahidrofurano bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se virtió en una solución de NaH_2PO_4 al 10% (500 mL) y se extrajo con dietil eter (300 mL x 2). Los extractos orgánicos fueron lavados con agua salubre, secados sobre Na_2SO_4 y evaporados hasta sequedad. El material crudo fue tomado con hexano, agitado y filtrado para dar el compuesto del título (16.8 g, 81.5% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo.

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.15 (s, 6 H) 1.38 (t, 3 H) 2.77 (s, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 4.35 (q, 2 H) 5.62 (s, 1 H).

175
862
861

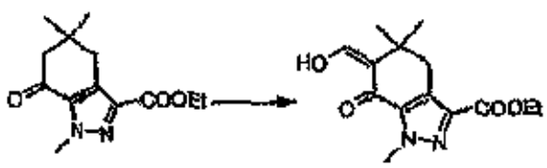
Etapa 4. **Etil 1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indaxol-3-carboxilato**



Una solución de etil (3-metoxi-5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato (25.50 g, 0.061 mol) en ácido acético (100 mL) se trató gota a gota con una solución de metil hidrizina (3.49 mL, 0.066 mol) disuelta en ácido acético (50 mL). Después de 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 L) bajo agitación vigorosa. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (10.30 g, 67,6% de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.20 (s, 6 H) 1.42 (t, 3 H) 2.43 (s, 2 H) 2.93 (s, 2 H) 4.21 (s, 3 H) 4.41 (q, 2 H).

Etapa 5. **Etil 6-(hidroximetileno)-1,5,5-timetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato**



176
863
862

Una solución de etil 1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7,-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato (1.00 g, 4 mmol) en etil formato anhidro (10 mL) se trató con etóxido de sodio (0.54 g, 8 mmol) y se refluyó durante 3 horas. La mezcla se enfrío a temperatura ambiente y se vertió en agua fría (40 mL). La capa acuosa se lavó con dietileter (40 mL) para remover el material de partida que no ha reaccionado, se acidificó con una solución al 20% de NaH_2PO_4 y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Los extractos orgánicos se recortaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad para obtener el compuesto del título (0.88 g, 78.8% de rendimiento) como un sólido café.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 (s, 6 H) 1.32 (t, 3 H) 2.87 (s, 2 H) 4.19 (s, 3 H) 4.30 (q, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 14.00 (br, 1 H)

Ejemplo 16

Etil 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-*h*]quinazolino-3-carboxilato

[B00-X00-M00(C01)-D01]



177
864
863

16.00 g (0.06 mmol) de etil-6-[(dimetilamino)metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato fueron disueltos en 600 mL de etanol y 3.90 de etilato de sodio, y 5.44 de clorhidrato de guanidina se agregaron consecutivamente. La solución se agitó a reflujo durante 72 horas. El solvente fue entonces evaporado; el residuo residuelto con diclorometano y lavado con agua. La capa orgánica fue entonces secada sobre Na_2SO_4 y concentrada. El residuo se trituró con dietileter y el producto se recolectó mediante filtración (85% de rendimiento, un sólido blanco).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.28 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.68-2.93 (m, *4 H*) 4.25 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 6.54 (bs, 2 H) 8.15 (m, 1 H).

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando el derivado de guanidina sustituido adecuado fue preparado en los siguientes compuestos, como se reportó en la tabla VII.

Tabla VII

B04-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.82 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.27 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.93 (m, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 7.77 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.84 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.27 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H).
B07-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.85 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.28 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.28 (m, 1 H) 7.51 (m, 1 H) 7.89 (m, 2 H) 8.18 (bs, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.88 (s, 1 H).
B08-X00-M00(C01)-D01	
B09-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.21 (s, 3 H,) 2.45 (m, 2 H) 2.81 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.69 (m, 4 H) 4.26 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.65 (m, 1 H) 7.10 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.31 (bs, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=7.19 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.84 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.32 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.34 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.34 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C02)-D01	
B04-X00-M00(C04)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.82 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.79 (m, 2 H) 4.28 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.78 (t, *J* 5.25 Hz, OH) 4.88

180
867
866

	(t, *J* 5.73 Hz, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.65 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 9.44 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C06)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO*-d_6) δ *ppm* 1.12 (t, 3 H, J=7.07 Hz) 1.33 (t, 3 H, J=7.07 Hz) 2.90 (m, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 4.07 (q, 2 H, J=7.07 Hz) 4.31 (q, 2 H, J=7.07 Hz) 5.73 (s, 2 H) 7.01 (m, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.57 (m, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.49 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C08)-D01	
B04-X00-M00(C09)-D01	
B04-X00-M00(C10)-D01	
B04-X00-M00(C05)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 3.02 (m, 2 H) 4.36 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 5.53 (q, *J* 8.90 H, 2 H) 6.90 (m, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.79 (m, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.74 (bs, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 4.29 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 5.85 (q, *J* 8.90 Hz, 2 H) 6.80-7.60 (3m, 5 H) 8.43 (s, 1 H) 9.58 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C11)-D01	
B36-X00-M00(C01)-D01	
B12-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.93 (m, 8 H) 4.31 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 7.54 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 7.93 (dd, *J* 8.84, 2.50 Hz, 1 H) 8.07 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H)
B13-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.53 (m, 4 H) 2.94 (m, 8 H) 4.31 (q, *J* 7.15 Hz, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 7.14 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J* 8.72, 2.50 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.60 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C00)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.31 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 6.64 (m, 2 H) 8.19 (bs, 1 H)
B00-X00-M00(C03)-D01	
B00-X00-M04(C03)-D01	
B00-X00-M00(C04)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.76 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 2 H) 4.30 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.80 (t, *J*=5.79 Hz, 1 H) 4.84 (t, *J*=5.97 Hz, 2 H) 6.55 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C05)-D01	
B00-X00-M00(C08)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.83 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.02 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.36 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 6.14 (s, 2 H) 7.44 (s, 2 H) 7.83 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.92 - 7.99 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C09)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t,

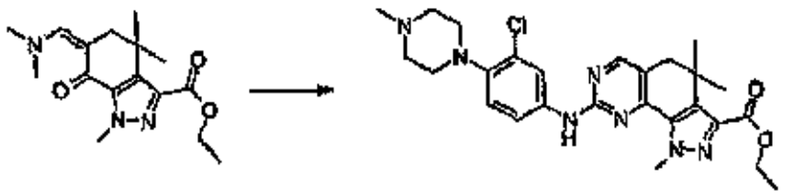
181, 867 867

	J=7.13 Hz, 3 H) 2.80 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.34 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H) 6.10 (s, 2 H) 7.03 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.50 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C10)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.83 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.01 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.36 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 6.24 (s, 2 H) 7.83 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.97 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.23 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C10)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.83 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.01 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 4.35 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 6.02 (s, 2 H) *7.57 (ddd, J=7.53, 4.85, 1.04 Hz, 1 H) 7.68 (dt,* *J*=7.99, 0.95 Hz, 1 H) 8.05 (td, *J*=7.74, 1.95 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.53 (ddd, *J*=4.88, 1.83, 0.85 Hz, 1 H)
B00-X00-M00(C16)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, 3 H, J = 7.07 Hz) 2.82 and 3.01 (2t, 4 H, J = 7.68 Hz) 4.34 (q, 2 H, J = 7.68 Hz) 6.06 (s, 2 H) 7.46-7.60 (2m, 5 H) 8.22 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C17)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, J = 7.20 Hz) 2.76 and 2.96 (2t, 4 H, J = 7.31 Hz) 4.29 (q, 2 H, J = 7.20 Hz) 6.09 (s, 2 H) 6.64 (s, 2 H) 7.34 (m, 5 H) 8.19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C20)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, J 7.19 Hz) 2.09 (m, 4 H) 3.85 (m, 4 H) 4.31 (q, 2 H, J 7.19 Hz) 5.88 (m, 1 H) 6.67 (bs, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H).
B00-X00-M00(C19)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J=7.07 Hz, 3 H) 1.93 - 2.16 (m, 4 H)* 2.24 - 2.43 (m, 5 H) 2.74 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.88 - 3.02 (m, 4 H) 4.31 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 5.48 - 5.69 (m, 1 H) 6.56 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D01	
B00-X00-M00(C22)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.74 - 2.06 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.73 - 2.78 (m, 2 H) 2.74 - 2.86 (m, 1 H) 2.94 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.28 - 3.36 (m, 1 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H) 4.48 - 4.59 (m, 1 H) 5.78 - 5.97 (m, 1 H) 6.61 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C23)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J=7.07 Hz*, 3 H) 2.32 (s, 6 H) 2.76 (t, *J=7.68 Hz*, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.30 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.61 (m, 2 H) 6.55 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C24)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t,

	J=7.07 Hz, 3 H) 1.71 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.76 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.30 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.61 (m, 2 H) 6.55 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (m, 3 H) 2.53-2.51 (m, 6 H) 2.97 and 2.51(2t, 4 H *J* 7.44 Hz) 3.13 (m, 4 H) 4.30 (m, 2 H) 6.96 (m, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C21)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.89 - 1.96 (m, 2 H) 2.00 - 2.15 (m, 4 H) 2.79 - 2.89 (m, 4 H) 2.98 (t, *J*=7.87 Hz, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 4.32 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 5.48 - 5.66 (m, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 1 H) 7.21 - 7.43 (m, 7 H) 7.59 (dd, *J*=8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.43 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
B10-X00-M04(C15)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H) 2.26 (m, 7 H) 2.98 (m, 6 H) 3.33 (m, 2 H) 4.30 (q, 2 H) 6.32 (s, 2 H) 6.70 (d, 2 H) 7.33 (d, 2 H) 7.39 (m, 1 H) 7.47 (m, 2 H) 7.57 (m, 3 H) 8.42 (m, 1 H) 9.29 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C15)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (t, 3 H) 2.30 (m, 4 H) 2.52 (m, 5 H) 2.86 (m, 2 H) 3.07 (m, 4 H) 4.33 (q, 2 H) 6.03 (s, 1 H) 6.88 (d, 2 H) 7.39 (m, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.65 (m, 5 H) 8.36 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H)

Ejemplo 17

Etapa 8. Etil 8-{[3-cloro-4-(metilpiperazino-1-il]denil]amino}-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato [B13-X00-M03-(C01)-D01]



Una solución de 6-[(dimetilamino)metileno]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato (0.50 g, 1.6 mmol) y N-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]-guanidina (1.48 g, 1.8 mmol) en dimetilformamida anhidra se calentó a 100°C y se mantuvo a esta temperatura durante 37 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.72 g, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (m, 9 H) 2.75 (s, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 3.33 (m, 8 H) 4.32 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 7.20 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.57 (dd, *J* 8.84, 2.50 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.68 (s, 1 H).

Al trabajar de acuerdo con esta metodología, y al tomar en cuenta que cuando el derivado de guanidina está disponible como una sal, se emplearon cantidades esteichométricas de carbonato de potasio, se prepararon los siguientes compuestos:

185
~~872~~
871

Etil 1,4,4-trimetil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)dfenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato [B12-X00-M03-(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ *ppm* 1.33 (t, *J* 7.13 Hz, 3 H) 1.34 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.46 (s, 4 H) 2.75 (s, 2 H) 2.84 (t, *J* 4.63 Hz, 4 H) 4.32 (q, *J* 7.11 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 7.54 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.93 (dd, *J* 8.84, 2.50 Hz, 1 H) 8.06 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H);

Etil 8-anilino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B04-X00-M03(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (m, 9 H) 2.74 (s, 2 H) 4.32 (q, *J* 7.15 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 6.98 (tt, *J* 7.36, 1.07, 1.04 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.47, 7.38 Hz, 2 H) 7.71 (dd, *J* 8.60, 0.91 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.54 (s, 1 H);

Etil 8-[4(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B10-X00-M03(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.71 (s, 2 H) 3.03 - 3.15 (m, 4 H) 4.32 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.91 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H);

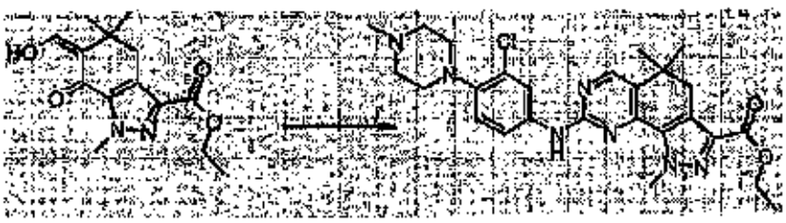
Etil 8-amino 1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B00-X00-M03(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 2.64 (s, 2 H) 4.31 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.61 (s, 2 H) 8.18 (s, 1 H).

187
874
873

Ejemplo 18

Etil 8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il]fenil]amino}-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato [B13-X00-M02-(C01)-D01]



Una solución de etil 6-(hidroximetileno)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7,-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato (400 mg, 1.44 mmol) y N-[3-cloro-4(4-metil-piperazin-1-il)fenil]-guanidina (424 mg, 1.59 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 mL) se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se vertió en agua salubre (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Los extractos fueron recolectados, secados sobre Na_2SO_4 y vaporados hasta sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía de destello sobre sílica gel eluada con diclorometano/metanol 9:1 para dar el compuesto del título puro (240 mg, 33% de rendimiento).

188
875
874

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (m, 9 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.92 (s, 2 H) 2.95 (t, *J* 4.63 Hz, 4 H) 4.31 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 7.14 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.52 (dd, *J* 8.78, 2.44 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 9.63 (s, 1 H).

Al trabajar de acuerdo con esta metodología, y al tener en cuanta que cuando el derivado de guanidina está disponible como una sal, se enfriaron cantidades estechiométricas de carbonato de potasio, se prepararon los siguientes compuestos:

Etil 1,5,5,5-trimetil-8-{[4-(4-metilpiperazino-1-il)-3-(tifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,6-h]quinazolina-3-carboxilato [B12-X00-M02(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (m, 9 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.86 (t, *J* 4.51 Hz, 4 H) 2.93 (s, 2 H) 4.32 (q, *J* 7.15 Hz, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 7.54 (d, *J* 8.66 Hz, 1 H) 7.93 (dd, *J* 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 9.81 (s, 1 H);

Etil 8-anilino 1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B04-X00-M02(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (m, 9 H) 2.93 (s, 2 H) 4.31 (q, *J* 7.15 Hz, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 6.98 (tt, *J* 7.36, 1.07, 1.04 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J* 8.47, 7.50 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H);

Etil 8-amino 1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B00-X00-M03(C01)-D01]

189
878
875

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.30 (s, 6 H) 1.34 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.91 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.31 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H) 7.52 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 9.30 (s, 1 H);

Etil 1,5,5,-trimetil-8-amino-4, 5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato [B00-X00-M02(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 1.32 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 2.86 (s, 2 H) 4.30 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.61 (s, 2 H) 8.29 (s, 1 H).

Ejemplo 19

Etil 8-(1-acetil-piperidin-4-il)amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato [B91-X00-M00(C01)-D01]



A una suspensión de 5.187 g (19 mmol) de etil 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato en dimetilformamida seca (120 mL), se agregó 1-acetil-4-piperidona (4.7 mL, 38 mmol), CF3COOH (10 mL, 128 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (8,862 g, 42 mmol). Después de 18 horas, se agregó

190
877
876

NaOH 0.33 N(800 mL, 264 mmol) gota a gota a la mezcla. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno hasta sequedad para dar 5.3 g (70% de rendimiento) del compuesto de título.

^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.47 (m, 2 H) 1.95 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.73 (m, 1 H) 2.77 (m, 2 H) 3.17 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.95 (m, 1 H) 4.30 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.31 (m, 1 H) 4.33 (s, 3 H) 7.14 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H)

Al trabajar de acuerdo con el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla VIII

B73-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J* 7.13 Hz, 3 H) 1.54 (m, 4 H) 1.70 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.77 (m, 2 H) 2.94 (t, *J* 7.74 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.30 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 7.11 (d, *J* 6.34 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B89-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.32 (t, *J* 7.13 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, *J* 12.62, 2.99 Hz, 2 H) 2.89 (m, 6 H) 3.94 (m, 3

191
878
877

	H) 4.05 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.30 (q, *J* 7.19 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.13 (d, *J* 5.85 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 - 1.37 (m, 5 H) 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.53 - 1.99 (m, 5 H) 2.76 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.62 - 3.77 (m, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.98 (d, *J*=5.37 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.54 (m, 2 H) 1.89 (d, *J*=12.80 Hz, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.77 (m, 4 H) 2.94 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.03 (d, *J*=6.46 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 1.58 (m, 2 H); 1.98 (m, 2 H); 2.75 (m, 2 H); 2.92 (m, 2 H); 3.30 (m, 2 H); 3.59 (m, 2 H); 3.72 (m, 1 H); 4.26 (s, 3 H); 4.29 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 7.13 (d, J=7.2 Hz, 1 H); 7.68 (m, 2 H); 7.75 (m, 1 H); 7.78 (m, 2 H); 8.20 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 1.45 (m, 2 H); 1.90 (m, 2 H); 2.19 (m, 3 H); 2.31 (m, 4 H); 2.77(m, 2 H); 2.87(m, 2 H), 2.94 (m, 2 H); 3.15(m, 4 H); 3.60 (m, 2 H); 3.87 (m, 1 H); 4.30 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 4.33 (s, 3 H), 7.13 (bs, 1 H); 8.23 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 - 1.24 (m, 4 H) 1.34 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.40 - 1.62 (m, 4 H) 2.83 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.85 - 3.87 (m, 1 H) 4.34 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 6.94 (s, 1 H) 7.05 (d, *J*=8.90 Hz, 2 H) 7.46 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.67 (m, 8 H) 1.34 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 2.85 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.28 - 3.44 (m, 1 H) 4.35 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.04 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C08)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 - 1.54 (m, 8 H) 1.34 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 2.85 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 3.25 - 3.42 (m, 1 H) 4.30 - 4.41 (m, *J*=7.07, 7.07, 7.07 Hz, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.79 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.95 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D01	
B73-X00-M00-(C19)-D01	
B91-X00-M00(C19)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, J = 7.08) 2.04 (s, 3 H) 2.75 and 2.94 (2t, 4 H, J =7.32) 4.31 (q, 2 H, J = 7.08) 8.26 (s, 1 H)

192
879
878

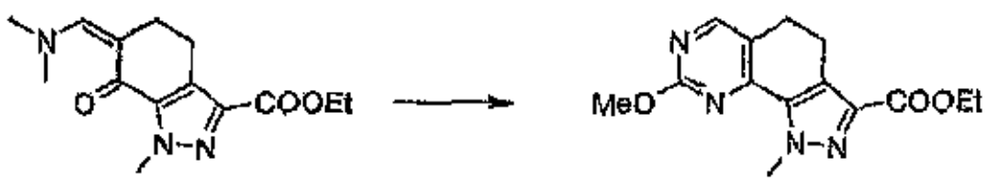
B73-X00-M00 (C20)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.35 (m, 3 H) 1.50 - 1.63 (m, 4 H) 1.66 - 2.17 (m, 8 H) 2.72 - 2.86 (m, 1 H) 2.76 - 2.81 (m, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.11 - 3.27 (m, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.12 - 4.23 (m, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 4.34 - 4.44 (m, 1 H) 5.82 - 5.98 (m, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C22)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3H, J=7.07) 2.09 (s, 3H) 2.94 and 2.76 (2t, 4H, J=7.68) 3.18 (m, 1H) 4.02 (m, 1H) 4.18 (m, 1H) 4.30 (q, 2H, J=7.07 Hz) 4.56 (m, 1H) 5.88 (m, 1H) 7.13 (bs, 1H) 8.24 (s, 1H)
B91-X00-M00(C22)-D01	
B73-X00-M00(C023)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.61 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C024)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.50 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.54 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B95-X00-M00(C01)-D01	
B91-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.49 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.65 (s, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.95 (m, 1 H) 4.30 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 1.35 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 1.43 (m, 2 H) 1.95 (dd, *J*=12.43, 2.54 Hz, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 3.92 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 4.08 (q, *J*=7.00 Hz, 2 H) 4.33 (q, *J*=7.10 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 8.25 (s, 1
B73-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 1.32 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.55 (m, 4 H) 1.70 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.64 (s, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 7.12 (d, *J*=7.19 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 1.46 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.65 (s, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 3.62 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 5 H) 8.23 (s, 1 H)

193
878
879

B93-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.31 (t, *J*=7.19 Hz, 3 H) 1.59 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 2.90 (m, 2 H) 3.56 (m, 2 H) 3.87 (m, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 8.24 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.31 (t, *J*=7.19 Hz, 3 H) 1.59 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.56 (m, 2 H) 2.63 (s, 2 H) 3.59 (m, 2 H) 3.73 (m, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 4.30 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 7.14 (d, *J*=6.83 Hz, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.73 (m, 1 H) 7.77 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B91-X00-M05	^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (m, 2 H) 1.89 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.75 (m, 1 H) 2.93 (m, 2 H) 3.17 (m, 1 H) 3.64 (m, 2 H) 3.81 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.26 (m, 1 H) 4.36 (m, 2 H) 6.54 (bs, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

Ejemplo 20

Etil 8-metoxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B67-X03-M00(C01)-D01]



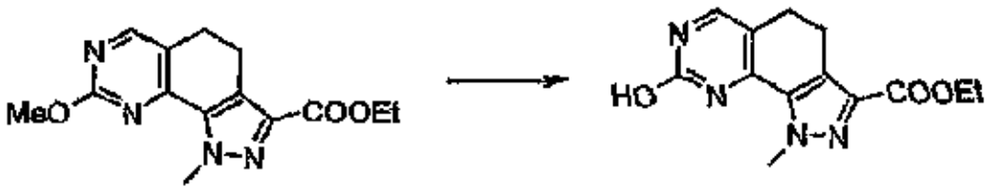
2,0 g (7.2 mmol) de etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato se disolvieron en 200 mL de acetonitrilo y 17.4 g (70.6 mmol) de sulfato de metilisourea y se agregaron 10.0 g (72.4 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a

reflujo durante 16 horas. El solvente fue entonces evaporado, el residuo redisuelto en diclorometano y lavado con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Después de una cromatografía sobre una columna de sílica gel (eluante diclorometano) se obtuvieron 1.7 g del producto (86% rendimiento)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.98 (m, 4 H) 3.97 (s, 3 H) 4.31 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 8.54 (s, 1 H).

Ejemplo 21

Etil 8-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B00-X03-M00(C01)-D01]



1.5 g (5.2 mmol) de etil 8-metoxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato se disolvieron en 90 mL de acetonitrilo y 1.6 g (10.6 mmol) de yoduro de sodio y se agregaron 1.5 mL de trimetilsililcloruro. Después de 1 día bajo agitación y atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se evaporó el solvente, el residuo se redisolvió en una mezcla de diclorometano/metanol 4/1 y se lavó con una

196
883
882

solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$. La capa orgánica s secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó de metanol que conduce a 1.1 g del compuesto de título (78% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.84 (m, 4 H) 4.31 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.29 (s, 3 H) 7.87 (s, 1 H) 11.70 (s, 1 H).

Ejemplo 22

Etil 1-metil-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B66-X03-M00(C01)-D01]



0.60 g (2.19 mmol) de etil 8-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato y se disolvió 0.31 mL (2.19 mmol) de trietilamina donde en 60 mL de diclorometano y se agitaron durante 5 horas a -78°C; luego se agregó 0.72 mL (2.19 mmol) de anhídrido tríflico. La reacción se agitó durante toda la anoche y se le permitió llegar a temperatura ambiente, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, se secó sobre Na_2S2O_4 y se evaporó hasta sequedad. El residuo se

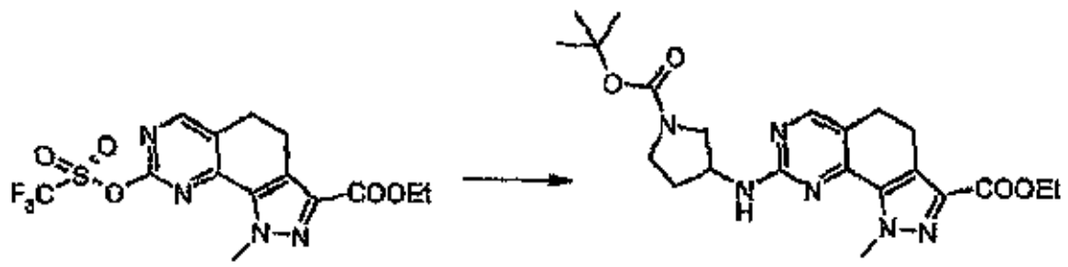
197
80
883

trituró con dietileter/acrtina y el producto se recolectó mediante filtración dando 0.60 g (97% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.13 Hz, 3 H) 3.09 (s, 4 H) 4.28 (s, 3 H) 4.32 (q, *J* 7.11 Hz, 2 H) 8.86 (s, 1 H).

Ejemplo 23

Etil 8-{[1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato [B97-X00-M00(C01)-D01]



A una solución de 1.5 g (3.7 mmol) de etil 1-meti- 8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato en 150 mL de dioxano anhidro, se agregaron 756 mg (4.1 mmol) de tert-butil 3-aminopirrolidino-1-carboxilato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente fue entonces removido a presión reducida, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó

198
884

sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se recolectó a 1.2 g (88% de rendimiento) del compuesto del título mediante filtración después de trituración con dietileter.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.38 - 1.44 (m, 9 H) 1.81 - 1.99 (m, 1 H) 2.09 - 2.23 (m, 1 H) 2.79 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 3.13 - 3.66 (m, 4 H) 4.30 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.32 - 4.41 (m, 1 H) 4.34 (s, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H)

Análogamente, al emplear el derivado amino adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

Etil 8-[(1-benzilpirrolidina-3-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato [B98-X00-MOO(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, J 7.07 Hz) 2.21 and 1.79 (2m, 2 H) 2.51 and 2.69 (2m, 4 H) 2.93 and 2.74 (2t, 4 H, J 7.68 Hz) 4.30 (m, 5 H) 7.33 (m, 6 H) 8.23 (s, 1 H).

Ejemplo 24

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



199
886
885

2,5 g de etil 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (9.16 mmol) se disolvieron en 40 mL de metanol, 40 mL de dimetilformamida y 50 mL de una mezcla de NaH_4OH ak 30%. La mezcla se mantuvo a 65°C bajo agitación durante 1 día. El solvente fue entonces evaporado hasta sequedad, el residuo residuelto con diclorometano lavado con agua. La capa orgánica s secó sobre Na_2SO_4 y lavado con agua. La capa blanca se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El crudo se trituró con dietileter y el producto se recolectó mediante filtración (50% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.68 and 2.90 (2m, 4 H) 4.28 (s, 3 H) 6.50 (bs, 2 H) 7.13-7.42 (bs, 2 H) 8.15 (s, 1 H).

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

Tabla IX

B04-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (m, 1 H) 7.22 (bs, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.68 (m, 2 H) 8.88 (s, 1 H) 9.48 (bs, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.81 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.97 (m, 1 H) 7.29 (m, 1 H) 7.44 (bs, 1 H) 7.66 (m, 1 H) 7.98 (m, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.73 (bs, 1 H).
B07-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.81 (t, *J* 7.68 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J* 7.74 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 7.26 (dd, *J* 8.66, 0.85 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.51 (t, *J* 7.93 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J* 8.05 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.87 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	
B09-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.58 (m, 1 H) 7.00-7.40 (3m, 4 H) 8.37 (s, 1 H) 9.32 (bs, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 2.76 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.29 (s, 3 H) 6.92 (m, 2 H) 7.23 (bs, 1 H) 7.41 (bs, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.27 (bs, 1 H).
B36-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.76 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.28 (s, 3 H) 5.95 (s, 2 H) 6.84 (m, 1 H) 7.06 (m, 1 H) 7.34 (m, 1 H) 7.22 (bs, 1 H) 7.42 (bs, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.34 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C02)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 (s, 9H) 2.72 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 7.02 (m, 1 H) 7.20-7.40 (m, 3 H) 7.65 (m, 1 H) 7.67 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.21 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C04)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.78 (t, *J* 7.68 Hz, 2 H) 2.96 (t, *J* 7.74 Hz, 2 H) 3.83 (q, *J* 5.69

	Hz, 2 H) 4.78 (t, *J* 5.49 Hz, 1 H) 4.84 (t, *J* 5.79 Hz, 2 H) 6.94 (t, *J* 7.38 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.67 (d, *J* 7.68 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C07)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.98 (m, 4 H) 5.47 (s, 2 H) 6.97 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (t, 4 H) 7.49 (s, 1 H) 7.65 (t, *J* 7.68 Hz, 3 H) 8.41 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C08)-D03	
B04-X00-M00(C09)-D03	
B04-X00-M00(C10)-D03	
B04-X00-M00(C05)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.86 (m, 2 H) 2.92 (m, 2 H) 5.44 (q, *J* 9.02, 2 H) 6.90 (m, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.80 (m, 3 H) 7.93 (bs, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.72 (bs, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.83 (m, 2 H) 3.00 (m, 2 H) 5.75 (q; *J* 8.90 Hz, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.40 (bs, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.56 (bs, 1 H)
B04-X00-M00(C11)-D03	
B04-X00-M00(C00)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.86 (m, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.51 (bs, 1 H) 7.89 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 9.45 (bs, 1 H) 14.03 (bs, 1 H).
B12-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.90 (m, 8 H) 4.33 (s, 3 H) 7.27 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.53 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.93 (dd, *J* 8.90, 2.44 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.76 (s, 1 H)
B13-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.92 (m, 8 H) 4.35 (s, 3 H) 7.14 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.78, 2.44 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=2.56 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.58 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C03)-D03	
B27-X00-M04(C03)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79 (s, 3 H) 1.64 (m, 2 H) 4.85 (m, 2 H) 6.67 (m, 1 H) 7.16-7.24 (m, 3 H) 7.25-7.42 (2 bs, 2 H) 9.25 (bs, 1 H).

B04-X00-M00(C21)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (dd, *J*=11.58, 4.15 Hz, 2 H) 2.01 - 2.10 (m, 2 H) 2.12 - 2.23 (m, 2 H) 2.80 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 2.88 (d, *J*=11.10 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 5.48 - 5.61 (m, 1 H) 6.99 - 7.07 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 7 H) 7.43 (s, 1 H) 7.60 (dd, *J*=8.54, 1.10 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (d, *J*=11.95 Hz, 2 H) 2.10 - 2.33 (m, 4 H) 2.70 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.93 (t, *J*=7.56 Hz, 4 H) 3.55 (s, 2 H) 5.41 - 5.69 (m, 1 H) 6.51 (s, 2 H) 7.15 - 7.43 (m, 7 H) 8.17 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.51 (m, 4 H) 2.79 (m, 4 H) 3.13 (m, 4 H) 5.46 (m, 1 H) 6.95 (m, 2 H) 7.38 (m, 2 H) 7.36 and 7.26 (2s, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H).
B04-X00-M04(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.83 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 - 7.03 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.31 (dd, *J*=8.41, 7.44 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.72 (dd, *J*=8.60, 0.91 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C05)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 - 1.78 (m, 6 H) 1.84 - 2.00 (m, 2 H) 2.78 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 4.02 - 4.20 (m, 1 H) 5.81 (q, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.22 (d, *J*=6.95 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C04)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 - 1.77 (m, 6 H) 1.84 - 2.01 (m, 2 H) 2.73 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.85 (t, *J*=6.10 Hz, 2 H) 4.09 - 4.25 (m, 1 H) 4.73 - 4.90 (m, 1 H) 4.82 (t, *J*=6.16 Hz, 2 H) 7.04 (d, *J*=5.98 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C21)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.71 AND 2.94 (2T, 4 H, J 7.80 Hz) 3.55 (s, 2 H) 4.15 (m, 1 H) 5.62 (m, 1 H) 7.25-7.36 (m, 5 H) 7.23 and 7.39 (2s, 2 H) 8.20 (s, 1 H).
B97-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.4 (s, 9H) 1.8-2.2 (2m, 2 H) 2.75 and 2.96 (2t, 4 H) 3.2-3.7 (m, 4 H) 4.2-4.4 (m, 4 H) 7.38 (s, 1 H) 7.24 and 7.44 (2s, 2 H) 8.25 (s, 1 H).
B98-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.6-2.2 (m, 2 H) 2.72 (m, 4 H) 2.94 (m, 4 H) 4.27 (s, 3 H) 4.32 (m, 1 H) 7.33 (m, 6 H) 7.43 (2s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).
B95-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.19 Hz, 3 H) 1.44 - 1.58 (m, 2 H) 1.87 - 1.94 (m, 2 H) 1.95 - 2.03 (m, 2 H) 2.35 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.73 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 2.89 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H)

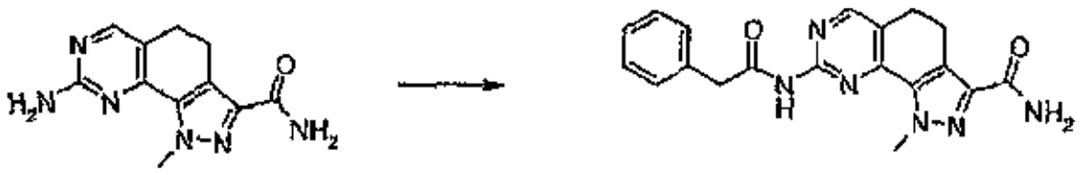
	2.94 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.59 - 3.78 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.00 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C19)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.72 and 2.94 (2t, 4 H, J 7.94 Hz) 4.20 (m, 1 H) 5.60 (m, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 1.10 and 7.35 (2s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C19)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 3.18 (m, 4 H) 4.30 (m, 4 H) 5.50 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.10 and 7.36 (2s, 2 H) 8.24 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C22)-D03	
B73-X00-M00(C22)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.07 (s, 3H) 2.94 and 2.72 (2t, 4H, J=7.93) 4.18 (m, 1H) 5.83 (m, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.42 and 7.23 (2s, 2H) 8.22 (s, 1H
B73-X00-M00(C20)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.63 (m, 4 H) 1.66 - 2.15 (m, 8 H) 2.66 - 2.84 (m, 1 H) 2.72 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.08 - 3.39 (m, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.10 - 4.25 (m, 1 H) 4.31 - 4.42 (m, 1 H) 5.77 - 5.95 (m, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C16)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.64 (m, 8 H) 2.80 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 5 H) 7.61 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C17)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 - 1.87 (m, 8 H) 2.76 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.99 (s, 1 H) 6.07 (s, 2 H) 7.06 (d, *J*=7.44 Hz, 1 H) 7.13 - 7.35 (m, 6 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 - 1.68 (m, 8 H) 2.79 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.02 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.21 - 3.44 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 6.79 (d, *J*=5.85 Hz, 1 H) 7.04 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.31 (s, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.90 Hz, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 - 1.65 (m, 8 H) 2.82 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.25 - 3.44 (m, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.84 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.03 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.65 (m, 8 H) 2.82 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.13 - 3.62 (m, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.58 (ddd, *J*=7.53, 4.85, 1.04 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.68 (dt, *J*=7.93, 0.91 Hz, 1 H) 8.04 - 8.10 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.57 (ddd, *J*=4.85, 1.86, 0.85 Hz, 1 H)

205
891

B73-X00-M00(C08)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 - 1.55 (m, 8 H) 2.82 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.26 - 3.42 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.80 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 7.93 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H)

Ejemplo 25

1-metil-8-[(fenilacetil)amino]-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B05-X01-M00(C01)D03]



0.40 G (1.47 mmol) de 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida se suspendieron en 20 mL de tetrahidrofurano y 5 mL de piridina y se agregaron 0.42 mL (3.22 mmol) de fenilacetilcloruro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó, el residuo se redisolvió con diclorometano, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y luego con agua. Después de secar sobre Na_2SO_4 anhidro el solvente se removió bajo presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de sílica gel (eluante ciclohexano/acetona) dando 0.35 mg del compuesto del título (60% de rendimiento).

207 893

^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6) δ ppm 2.62-3.02 (2m, 4 H) 3.76 (m, 2 H) 4.3 (s, 3 H) 7.00-7.50 (m, 7H) 8.50 (s, 1 H) 10.80 (bs, 1 H).

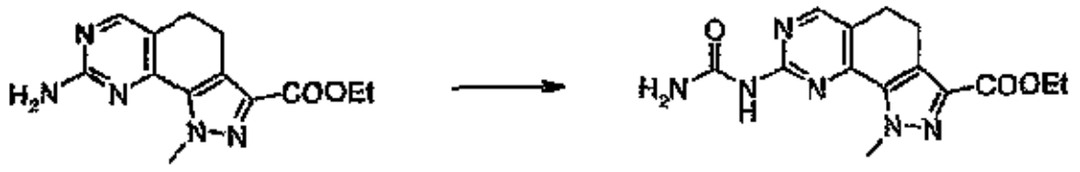
Al trabajar de acuerdo con este método, se preparó el siguiente compuesto:

8-(benzoilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X01-M00(C01)D03]

^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6) δ ppm 2.87-3.04 (2m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 7.20-7.46 (bs, 2 H) 7.47-7.53 (m, 3 H) 7.90-8.00 (m, 2 H) 8.60 (s, 1 H) 10.97 (m, 1 H).

Ejemplo 26

Etil 8-[(aminocarbonil)amino]-1-metl-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato [B00-X02-M00(C01)D01]



01.00 g (3.7 mmol) de etil 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxalato se disolvieron en 50 mL de piridina y se agregó 1 mL (8.0 mmol) de tricloroacetilisocionato. La mezcla se agito durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue entonces evaporado bajo presión reducida y el residuo se trató con 50

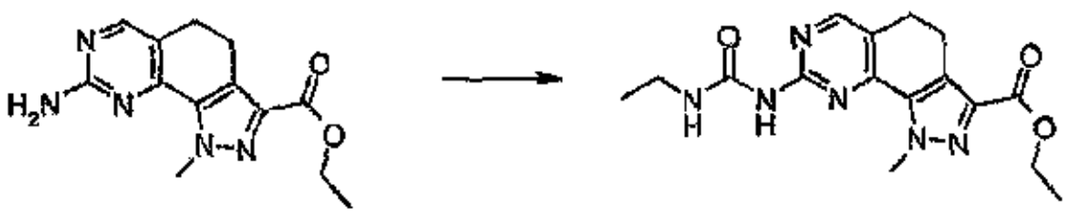
208
894

mL de metanol. Después de 8 horas bajo agitación el solvente se removió, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con solución diluida de hidrato de amonio. Después de secar sobre Na_2SO_4 anhidro la capa orgánica se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de sílica gel (eluante: diclorometano/acetona) 4/1) conduciendo a 0.40 g (34% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.8-3.0 (2m, 4 H) 4.19-4.34 (1s and 1q, *J* 7.07 Hz, 3 H) 7.04 (bs, 2 H) 8.44 (bs, 1 H) 9.91 (bs, 1 H).

Ejemplo 27

Etil 8-{[(etilamino)carbonil]amino}-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolinO-3-carboxilato [B03-X02-M00(C01)-D01]



A una suspensión de 18 mg (0.44 mmol) de hidruro de sodio 60% en aceite mineral (0.37 mmol) en dimetilformamida seca, se agregó una solución de 100 mg de etil 8-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (0.37 mmol) en 5mL del mismo solvente gota a gota a 0°C bajo agitación. Después de 5 minutos,, 0.070 mL (0.88 mmol) de etilsocianato se

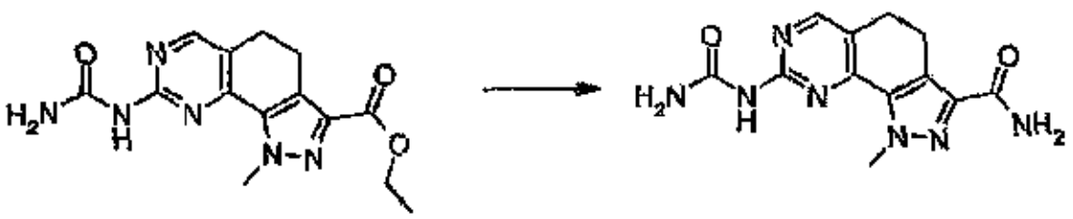
209
~~896~~
895

agregaron a la mezcla y a la reacción se le permitió venir hasta temperatura ambiente. Después de 8 horas el solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. Después de secar sobre Na_2SO_4 el solvente se removió y el producto purificado mediante cromatografía sobre una columna de sílica gel (eluante de clorometano/acetona) condujo a 64 mg (50% de rendimiento del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (t, *J* 7.20 Hz, 3 H) 1.29 (t, *J* 7.07Hz, 3 H) 2.76-3.04 (2m, 4 H) 3.12 (m, 2 H) 4.21 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 8.45 (m, 1 H) 8.71 (t, 1 H) 9.70 (bs, 1 H).

Ejemplo 28

8-[(aminocarbonil)amino]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxamida [B00-X02-M00(C01)D03]



Una suspensión de 0.20 g (0.63 mmol) de etil 8-[(aminocarbonil)amino]1-1metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato en 15 mL de una mezcla de metanol/dimetilformamida/hidróxido de amonio 30% 1/1/1 se agitó en una botella cerrada a 65°C durante 38 horas. El

240
~~897~~
896

solvente fue entonces evaporado bajo presión reducida, el residuo se redisolvió con una mezcla de diclorometano/metanol 9/1 y se lavó con agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía sobre una columna de sílica gel (eluante diclorometano/acetona/metanol) dando 0.09 g (50% de renmdimiento) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6), δ ppm 2.91-3.09 (m, 4 H) 3.81 (s, 3 H) 6.47 (m, 3 H) 7.83 (bs, 2 H) 8.58 (m, 1 H).

Al trabajar de acuerdo con el método anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

8-{[(etilamino)carbonil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,4-h]quinazolina-3-carboxamida [B03-X02-M00(C01)D03]

^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6), δ ppm 1.10 (t, *J* 7.19 Hz, 3 H) 2.82 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 2.97 (t, *J* 7.74 Hz, 2 H) 3.23 (m, 2 H) 4.28 (s, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.75 (t, *J* 5.61 Hz, 1 H) 9.67 (s, 1 H).

Ejemplo 29

Etil 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolino-3-carboxilato.



A una suspensión caliente bien agitada de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida de etilo(8.8 g, 0.032 mol) en dimetoxietano (1.2 L) mantenido en una atmósfera inerte de argon, yoduro de cesio (9.13 g, 0.035 mol), yodo bisublimado (4.45 g, 0.018 mol), yoduro de cobre(2.01 g, 0.01 mol) y nitrito isopentilo (7.00 mL, 6.14 g, 0.052 mol) fueron agregados en secuencia. La mezcla de reacción fue agitada rigurosamente entre 65-70°C durante 18 horas. Después de enfriar en un baño de agua y hielo, el sólido fue filtrado y retirado y el filtrado fue diluido con diclorometano (2.0 L), lavado con hidróxido amonico 30% (150 mL), diosulfato de sodio (300 mL), salmuera y secado sobre Na2S04 anhidro. Concentrando a un volumen cerca de 100 mL de dimetoxietano, 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etilo crudo se precipito; fue entonces filtrado y lavado con dimetoxietano.

La cromatografía Flash sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98: 2) produjo 5.69 g del compuesto titulado. (46% de producción)

212
849
898

1H NMR (400 MHz), DMSO-d_6), δ ppm 1.28 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2. 81-3.07 (2t,J 8.90 Hz, 4 H) 4.24 (s, 3H) 4.27 (q, J7.07 Hz, 2 H) 8.5 (bs, 1H).

Trabajando de acuerdo con este método, los siguientes compuestos fueron preparados:

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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J7.1 Hz, 3 H) 1.3 (s,6 H) 2.8 (s,2 H) 4.3 (s, 3 H) 4.3 (q, J7.1 Hz, 2 H) 8.58 (s,1 H);

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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, J=7.19 Hz, 3 H) 1.32 (s, 6 H) 2.96 (s, 2 H) 4.31 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.28 (s, 3 H) 8.58 (s, 1 H)

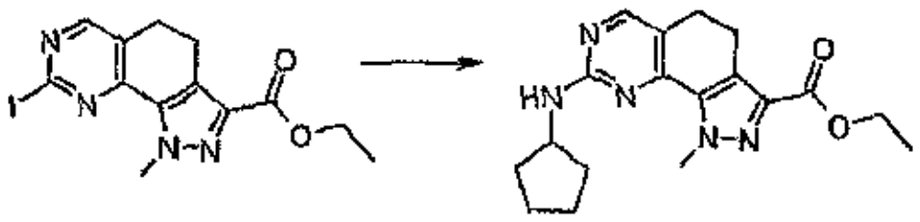
1- (3,3-dimetilbutil)-8-yodo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3- carboxilato de etilo

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

213
~~900~~
899

Ejemplo 30

8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina- 3-carboxilato de etilo [B73-X00-M00 (C01)-D01]



8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etilo(0.5 g, 1.3 mol) y ciclopentilamina (0.65 mL, 6.5 mol) fueron calentados a 100°C bajo nitrogeno durante 3 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía sobre columna de gel de silici (eluyente: Acetato de etil /ciclohexano 70/30) para dar 0.24 g de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-1H- pirazolo [4, 3-h] quinazolina-3-carboxilato (54% de producción).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, J 7.13 Hz, 3H) 1.54 (m, 4H) 1.70 (m, 2 H) 1.94 (m, 2H) 2.77 (m, 2H) 2.94 (t, J7.74 Hz, 2H) 4.17 (m, 1H) 4.30 (q, J7.07 Hz, 2H) 4.35 (s, 3H) 7.11 (d, J6. 34 Hz, 1H) 8.22 (s, 1H)

215
~~407~~
901

Trabajando de acuerdo con este método los siguientes compuestos fueron preparados:

8-{[1-(etoxicarbonil) piperidin-4-il] amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H- pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato [B89-X00-M00 (C01)-D01]

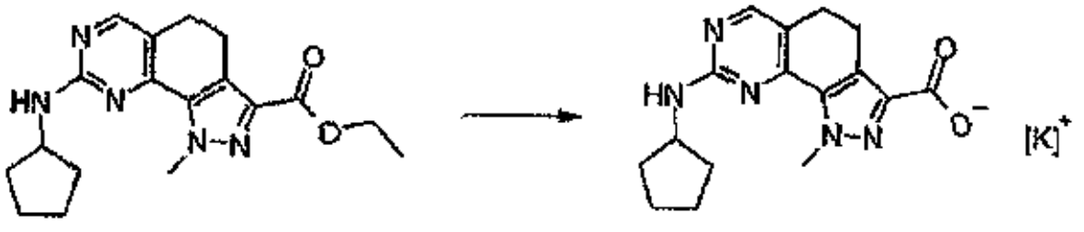
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, J7.07 Hz, 3H) 1.32 (t, J 7.13 Hz, 3H) 1.41 (m, 2H) 1.92 (dd, J 12.62, 2.99 Hz, 2H) 2.89 (m, 6H) 3.94 (m, 3H) 4.05 (q, J 7.07 Hz, 2H) 4.30 (q, J 7.19 Hz, 2H) 4.33 (s, 3H) 7.13 (d, J 5.85 Hz, 1H) 8.24 (s, 1H);

B27-X00-M00 (C03)-D01

B27-X00-M04 (C03)-D01

Ejemplo 31

8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3- h] quinazolina-3-carboxilato de potasio [B73-X00-M00 (C01)-D02]



246
~~903~~
902

8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3- carboxilato de etilo (230 mg, 0.67 mmol) fue suspendido en etanol anhidro (5 mL) y tratado con una solución al 1.5 M de hidroxido de potasio en etanol (1.33 mL, 3 eq.) A temperatura de reflujo durante 1.5 horas. Después de enfriar en agua con hielo el precipitado resultante fue recolectado por filtración para dar el compuesto titulado (193 mg, 82% de producción) como un sólido cristalino.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 (m, 6H) 1.94 (m, 2H) 2.67 (m, 2H) 2.90 (m, 2H) 4.16 (m, 1H) 4.21 (s, 3H) 6.90 (d, J6.83 Hz, 1H) 8.12 (s, 1H)

Trabajando de acuerdo con el anterior método los siguientes compuestos fueron preparados:

Tabla X

217
404
903

B89-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, *J* 12.62, 2.99 Hz, 2 H) 2.66 (m, 4 H) 2.91 (m, 2 H) 3.94 (m, 3 H) 4.04 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.18 (s, 3 H) 7.13 (d, 1 H, *J* 5.85 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.78 - 2.98 (m, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.66 - 7.71 (m, 1 H)
B04-X00-M04(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 6.95 (tt, *J*=7.35, 1.13 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=8.60, 7.38 Hz, 2 H) 7.73 (dd, *J*=8.72, 1.04 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.67 (m, 1 H) 2.75 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.82 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.19 (s, 3 H) 4.28 (m, 1 H) 6.94 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.63 (m, 2 H) 2.88 (m, 2 H) 3.58 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=6.95 Hz, 1 H) 7.68 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H) 7.72 - 7.76 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.59 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.56 (m, 2 H) 3.58 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 6.93 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.08 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D02	
B73-X00-M00(C04)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 - 1.99 (m, 8 H) 2.75 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.93 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.83 (t, 2 H) 4.10 - 4.22 (m, 1 H) 4.77 - 4.87 (m, 3 H) 7.04 (d, *J*=5.97 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 12.61 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D02	
B00-X00-M00(C21)-D02	
B04-X00-M00(C21)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 2.00 - 2.20 (m, 4 H) 2.72 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.88 (d, *J*=10.00 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.53 (s, 2 H) 5.40 - 5.54 (m, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 1 H) 7.21 - 7.39 (m, 5 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.62 (dd, *J*=8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.31 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D02	

219
~~406~~
405

Ejemplo 32

8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3- carboxamida [B73-X00-M00 (C01)-D03]



Una suspensión de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H- pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de potacio(180 mg, 0.51 mol) en dimetilformamida adrinosa (3.0 ml) y tetrahidrofurano adrinoso (3.0 ml) fue tratado con N-etil-N, N-diisopropilamina (0.175 mL, 2 eq.) y hidrocloruro N-etil-N', N'-diisopropil carbodiimida (EDCI) (195 mg, 2 eq). La mezcla fue entonces enfriada a 0°C y tratada con amonio 1H-1, 2, 3-benzotriazol-1-ate (137 mg, 2 eq). Después de 5 minutos la reacción fue calentada a temperatura ambiente y mantenida a esta temperatura durante la noche. La reacción fue diluida con agua y el precipitado resultante fue recolectado por filtración para proporcionar el compuesto titulado (143 mg, 90 % de producción).

220
~~907~~
906

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (m, 6H) 1.94 (m, 2H) 2.73 (m, 2H) 2.95 (t, J7. 62 Hz, 2H) 4.17 (m, 1H) 4.32 (s, 3H) 7.08 (d, J6. 83 Hz, 1H) 7.23 (s, 1H) 7.43 (s,1H) 8.20 (s, 1H)

Trabajando de acuerdo con el anterior método los siguientes compuestos fueron preparados:

Tabla XI:

B89-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, *J* 12.62, 2.99, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.91 (m, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.94 (m, 3 H) 4.04 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (bs, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 2.95 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.11 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

221
~~908~~
907

B100-X00-M00(C01)-D03 diclorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 - 1.57 (m, 2 H) 1.95 (d, *J*=12.19 Hz, 2 H) 2.74 - 2.83 (m, 5 H) 2.89 - 3.53 (m, 10 H) 3.65 (dd, *J*=12.50, 7.87 Hz, 4 H) 3.96 (t, *J*=10.61 Hz, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.29 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H)
B93-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ ppm 1.60 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.89 (m, 7H,) 3.55 (m, 2 H.) 3.86 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.15 (bd, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B92-X00-M00(C01)-D03 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52 (s, 2 H) 1.99 (s, 2 H) 2.78 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.01 - 3.76 (m, 3 H) 4.05 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 4.41 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.40 (m, 2 H) 7.47 (m, 4 H) 7.60 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B95-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.19 Hz, 3 H) 1.52 (m, 2 H) 1.90 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.35 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.73 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 2.89 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.00 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C00)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 7.08 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C00)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (m,1 H); 1.46 (m, 1 H); 1.90 (m, 1 H);1.96 (m, 1 H); 2.02 (s,3 H); 2.74 (d, J=5 Hz, 3 H); 2.74 (m, 2 H); 2.75 (m, 1 H); 2.95 (m, 2 H); 3.16 (m, 1 H); 3.82 (m, 1 H); 3.95 (m,1 H); 4.29 (m, 1 H); 4.31 (s, 3 H); 7.11(bs, 1 H); 8.05 (q, J=4.5 Hz, 1 H); 8.23(s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53 - 1.68 (m, 2 H) 1.92 - 2.05 (m, 2 H) 2.52 - 2.62 (m, 2 H) 2.71 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.89 - 2.98 (m, 2 H) 3.53 - 3.63 (m, 2 H) 3.63 - 3.79 (m, 1 H) 4.24 (s, 3 H) 7.10 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.65 - 7.70 (m, 2 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C023)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.61 (m, 2 H) 7.08 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C024)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.50 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.54 (m, 2 H) 7.08 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B79-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 - 1.82 (m, 2

223
470
909

	H) 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.75 - 2.80 (m, 2 H) 2.97 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.01 - 3.09 (m, 2 H) 3.27 - 3.49 (m, 2 H) 3.93 - 4.10 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.59 (s, 1 H) 8.07 (q, *J*=4.47 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.44 - 8.63 (m, 1 H) 8.69 - 8.90 (m, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.62 (m, 2 H) 1.90 (d, *J*=13.05 Hz, 2 H) 2.00 - 2.08 (m, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.70 - 2.76 (m, 2 H) 2.74 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.78 - 2.84 (m, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.62 - 3.75 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.01 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 8.06 (q, *J*=4.59 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.68-2.82 (m, 4 H) 2.73 and 2.95 (2t, 4 H J 7.44 Hz) 3.67 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.01 (bs, 1 H) 8.11 (d, 1 H, J 4.51 Hz) 8.21 (s, 1 H)
B89-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, *J*=12.68, 2.68 Hz, 2 H) 2.70 - 2.79 (m, 5 H) 2.95 (t, *J*=7.68 Hz, 4 H) 3.84 - 3.99 (m, 3 H) 4.05 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (d, *J*=5.98 Hz, 1 H) 8.06 (q, *J*=4.39 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H), 2.74 (m, 5 H) 2.96 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.11 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D04 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 (m, 4 H) 1.73 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.79 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.21 (s, 1 H) 4.32 (s, 3 H) 7.68 - 7.92 (m, 1 H) 8.12 (q, *J*=4.39 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 - 1.51 (m, 2 H) 1.91 (dd, *J*=12.68, 3.17 Hz, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.33 (s, 4 H) 2.71 - 2.76 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.82 - 2.91 (m, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.12 - 3.18 (m, 4 H) 3.60 (dt, *J*=13.32, 3.34 Hz, 2 H) 3.80 - 3.95 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (s, 1 H) 8.06 (q, *J*=4.63 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B92-X00-M00(C01)-D04 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52 (s, 2 H) 1.99 (s, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.06 - 3.79 (m, 3 H) 4.05 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 4.41 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 3 H) 7.60 (s, 1 H) 8.10 (q, *J*=4.63 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B93-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd$_6$) δ ppm 1.60 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.74 (m, 5 H) 2.89 (m, 3 H,) 2.95 (m, 4 H) 3.56 (m, 2 H.) 3.86 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.15 (bd, 1 H) 8.05 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H)

B96-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 2.71 - 2.77 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.93 (m, 4 H) 3.94(m, 3 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (d, *J*=4.15 Hz, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.67 - 2.77 (m, 2 H) 2.74 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.93 (m, 2 H) 3.58 (d, *J*=13.90 Hz, 2 H) 3.72 (m, 1 H) 4.24 (s, 3 H) 7.10 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.04 (q, *J*=4.59 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D26 diclorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 (m, 4 H) 1.72 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.79 (m, 2 H) 2.86 (m, 11 H) 3.01 (m, 2 H) 3.81 (s, 1 H) 4.03 (s, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.33 (m, 3 H) 7.70 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D10 diclorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 (m, 4 H) 1.72 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.79 (m, 2 H) 2.82 (d, *J*=2.2 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 3.0-3.7 (m, 6 H) 4.21 (m, 1 H) 4.32 (s, 3 H) 4.60 (m, 1 H) 4.80 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 8.26 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (m, 4 H) 1.71 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.76 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.22 (d, *J*=5.68 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 7.10 (bd, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (t, *J*=5.68 Hz, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (m, 4 H) 1.71 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.81 (d, *J*=5.68 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 7.07 (m, 2 H) 7.38 (bs, 1 H) 8.015 (t, *J*=5.68 Hz, 1 H)8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 - 1.61 (m, 4 H) 1.64 - 1.78 (m, 2 H) 1.87 - 2.01 (m, 2 H) 2.67 - 2.89 (m, 4 H) 3.35 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.06 (d, *J*=6.58 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.88 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (m, 4 H) 1.71 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.23 (s, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 2.71 (m, 2 H) 2.91 (m, 4 H) 4.17 (m, 1 H) 4.37 (s, 3 H) 5.09 (m, 1 H) 7.07 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.28 (m, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (m, 3 H) 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.17 (s, 6 H) 2.45 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.04 (m, 1 H) 4.17 (m, 1 H) 4.32 (s, 3 H) 7.08 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.91 (d, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.23 (s, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.70 (m, 2 H) 2.90 (m, 4 H) 3.56 (m, 2 H) 3.72 (m, 1 H) 4.28 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 7.11 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.24

	(m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.40 (m, 2 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.18 (s, 1 H) 8.27 (m, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (m, 3 H) 1.61 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.19 (s, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.72 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 3.73 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 7.09 (m, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.19 (s, 1 H)
B91-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.43 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.62 (s, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.28 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 7.12 (d, *J*=4.15 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D03 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.34 (s, 6 H) 1.38 - 1.49 (m, 2 H) 1.89 - 1.99 (m, 2 H) 2.65 (s, 2 H) 2.90 - 3.04 (m, 2 H) 3.90 - 4.00 (m, 3 H) 4.06 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.29 (s, 3 H) 7.31 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.41 (s, 2 H)
B73-X00-M03(C01)-D03 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 1.51 - 1.77 (m, 6 H) 1.85 - 2.04 (m, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.34 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.50 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 3.10 (m, 2 H) 3.62 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.47 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.52 (s, 2 H) 2.59 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.51 Hz, 3 H) 3.57 (m, 2 H) 3.71 (m, 1 H) 4.22 (s, 3 H) 7.11 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.11 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 2.02 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.89 (m, 5 H) 3.55 (m, 2 H) 3.85 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.15 (bd, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B91-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.87 - 2.00 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.62 (s, 2 H) 2.71 - 2.84 (m, 1 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 3.83 (d, *J*=12.93 Hz, 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.13 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 8.13 (q, *J*=4.72 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M03(C01)-D04 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 1.50 - 1.65 (m, 4 H) 1.67 - 1.78 (m, 2 H) 1.88 - 2.08 (m, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.63 Hz, 3 H) 4.09 - 4.24 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.84 (s, 1 H) 8.20 (q, *J*=4.51 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H)

227
944
913

	1.50 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.51 Hz, 3 H) 3.14 (m, 2 H) 3.63 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 4.43 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.39 (m, 2 H) 7.47 (m, 3 H) 8.13 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.52 (s, 2 H) 2.59 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.51 Hz, 3 H) 3.57 (m, 2 H) 3.71 (m, 1 H) 4.22 (s, 3 H) 7.11 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.11 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 2.02 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.75 (d, 3 H) 2.89 (m, 5 H) 3.55 (m, 2 H) 3.85 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.16 (bd, 1 H) 8.13 (d, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 1.35 - 1.50 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.64 (s, 2 H) 2.86 - 3.06 (m, 2 H) 3.84 - 4.00 (m, 3 H) 4.05 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.25 (d, *J*=5.73 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.92 (t, *J*=5.79 Hz, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D138	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.22 (s, 6 H) 1.42 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 3.0 (m, 5 H) 3.54 (m, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.95 (m, 3 H) 4.05 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.92 (t, *J*=5.79 Hz, 1 H)

En la tabla XII ver el HPLC/deto de masa para algunos compuestos representativos de la invención

228
918
914

Tabla XII

	M+H	TIEMPO	METODO
B89-X00-M03(C01)-D05	444.23	2.07	2
B89-X00-M03(C01)-D31	500.29	2.6	2
B89-X00-M03(C01)-D32	500.29	2.44	2
B89-X00-M03(C01)-D33	498.24	2.85	2
B89-X00-M03(C01)-D136	541.32	1.73	2
B89-X00-M03(C01)-D137	515.3	1.79	2
B89-X00-M03(C01)-D17	555.33	1.88	2
B89-X00-M03(C01)-D76	541.32	2	2
B89-X00-M03(C01)-D78	486.28	2.29	2
B89-X00-M03(C01)-D79	516.29	1.91	2
B89-X00-M03(C01)-D14	496.3	3.16	2
B89-X00-M03(C01)-D80	486.28	2.21	2
B89-X00-M03(C01)-D44	519.28	2.49	2
B89-X00-M03(C01)-D81	539.34	1.98	2

229
946
915

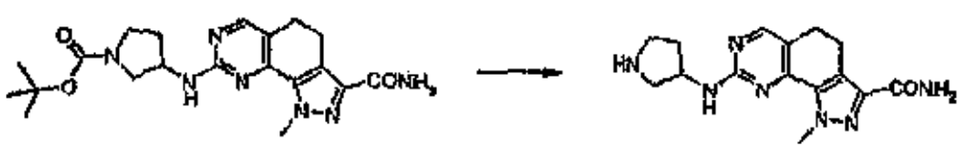
B89-X00-M03(C01)-D12	486.28	2.55	2
B89-X00-M03(C01)-D25	467.24	2.66	2
B89-X00-M03(C01)-D82	486.28	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D83	530.26	2.41	2
B89-X00-M03(C01)-D84	519.28	2.66	2
B89-X00-M03(C01)-D85	487.27	2.18	2
B89-X00-M03(C01)-D60	548.29	2.83	2
B89-X00-M03(C01)-D86	499.31	1.8	2
B89-X00-M03(C01)-D87	548.29	2.94	2
B89-X00-M03(C01)-D88	510.31	3.37	2
B89-X00-M03(C01)-D89	481.26	2.51	2
B89-X00-M03(C01)-D90	504.24	3.03	2
B89-X00-M03(C01)-D91	514.27	2.82	2
B89-X00-M03(C01)-D92	498.28	2.25	2
B89-X00-M03(C01)-D93	540.32	2.49	2
B89-X00-M03(C01)-D94	474.26	2.65	2
B89-X00-M03(C01)-D04	442.25	2.48	2
B89-X00-M03(C01)-D95	502.27	2	2
B89-X00-M03(C01)-D34	548.29	2.8	2
B89-X00-M03(C01)-D96	510.24	3.09	2
B89-X00-M03(C01)-D97	486.28	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D45	519.28	2.52	2
B89-X00-M03(C01)-D98	500.29	2.43	2
B89-X00-M03(C01)-D99	528.29	2.86	2
B89-X00-M03(C01)-D100	526.31	2.22	2
B89-X00-M03(C01)-D06	472.26	2.15	2
B89-X00-M03(C01)-D101	514.31	2.62	2
B89-X00-M03(C01)-D102	456.26	2.67	2
B89-X00-M03(C01)-D103	512.29	2.03	2
B89-X00-M03(C01)-D104	486.28	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D105	512.2	2.15	2
B89-X00-M03(C01)-D106	498.31	3.22	2
B89-X00-M03(C01)-D107	512.25	2.62	2
B89-X00-M03(C01)-D108	615.33	2.98	2
B89-X00-M03(C01)-D109	561.32	3.4	2
B89-X00-M03(C01)-D110	515.27	1.99	2
B89-X00-M03(C01)-D111	528.32	2.76	2
B89-X00-M03(C01)-D112	533.29	2.76	2
B89-X00-M03(C01)-D113	512.29	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D114	583.33	2.9	2
B89-X00-M03(C01)-D115	526.32	1.91	2

230
917
916

B89-X00-M03(C01)-D116	539.34	1.95	2
B89-X00-M03(C01)-D117	514.31	2.64	2
B89-X00-M03(C01)-D118	500.29	2.52	2
B89-X00-M03(C01)-D119	502.27	2.02	2
B89-X00-M03(C01)-D120	482.28	3.06	2
B89-X00-M03(C01)-D121	553.32	2.32	2
B89-X00-M03(C01)-D122	526.31	2.38	2
B89-X00-M03(C01)-D123	498.28	2	2
B89-X00-M03(C01)-D124	456.26	2.25	2
B89-X00-M03(C01)-D125	602.26	3.64	2
B89-X00-M03(C01)-D126	584.3	3.2	2
B89-X00-M03(C01)-D127	603.33	3.08	2
B89-X00-M03(C01)-D128	565.35	1.99	2
B89-X00-M03(C01)-D129	527.34	1.91	2
B89-X00-M03(C01)-D130	541.35	1.93	2
B89-X00-M03(C01)-D131	525.32	1.78	2
B89-X00-M03(C01)-D132	616.36	2.25	2
B89-X00-M03(C01)-D133	603.33	3.37	2
B89-X00-M03(C01)-D134	521.29	3.11	2
B89-X00-M03(C01)-D135	498.28	2.03	2

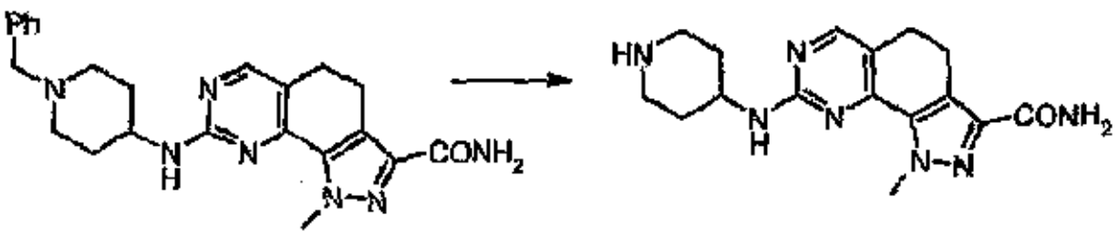
Ejemplo 33

1-metil-8-(pirrolidin-3-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3- h] quinazolina-3-carboxilato de etilo [B99-X00-M00 (C01)-D03]



231
917
917

una solución de 110 mg (0.27 mmol) de-8-{[1-(tert-butoxicarbonil) pirrolidin-3- il] amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4, 3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en una mezcla de diclorometano-ácido trifluoroacetico 9/1 fue agitado a temperatura ambiente uno durante 6 horas. El disolvente fue entonces removido en vacío y el aceite resultante retirado con diclorometano y lavado con NaHCO3. La capa orgánica fue secada sobre Na2SO4 y evaporada. El residuo fue triturado con dietileter dando 83 mg (60 % de producción) del compuesto titulado.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1. 98-2. 11 (m, 1 H) 2.22 (s, 1 H) 2.77 (t, J=7. 62 Hz, 2 H) 2.92-3. 02 (m, 2 H) 3.14-3.55 (m, 4H) 4.31 (s, 3H) 4.44-4.57 (m, 1 H) 7.27 (s, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.76 (s, 1 H)

De manera análoga el siguiente compuesto fue preparado:

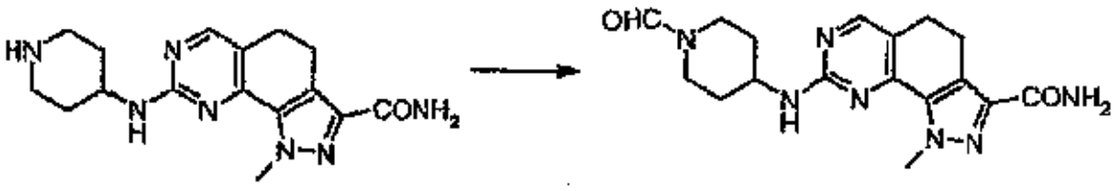
N, 1-dimetil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4, 3-h]quinazolina- 3-carboxamida [B79-X00-M00 (C01)-D03]

232
414
918

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65-1.82 (m, 2 H) 2.05-2.16 (m, 2 H) 2.75 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 2.75-2.80 (m, 2 H) 2.97 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 3.01-3.09 (m, 2 H) 3.27-3.49 (m, 2 H) 3.93-4.10 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.59 (s, 1 H) 8.07 (q, J=4.47 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.44-8.63 (m, 1 H) 8.69-8.90 (m, 1 H).

Ejemplo 34

1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h]quinazolina-3- carboxamida [B79-X00-M00 (C01)-D03]



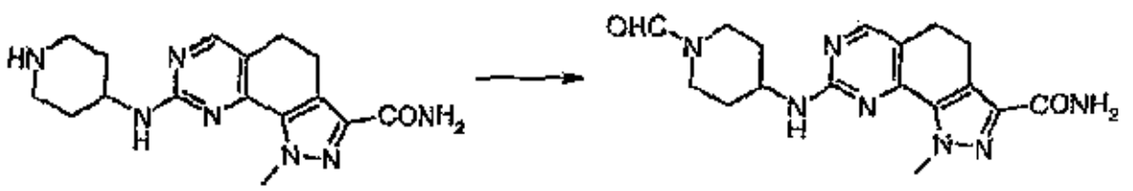
A una solución de 1 g (2.4 mmol) de 8-[(1-benzilpiperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5- dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida en 90 mL de etanol absoluto 1 g de paladio sobre carbon 10 % peso y 30 ml de ácido de 98 % ácido formica fueron agregados. La mezcla resultante fue agitada a 60°C durante 12 horas. El catalizador fue entonces filtrado sobre cerita y el filtrado fue evaporado. El crudo fue purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice él eludió con una mezcla de CH_2Cl_2-MeOH-Et_3N, dando 350 mg (45 %de producción) del compuesto titulado.

233
920
919

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65-1.77 (m, 2H) 2.04-2.17 (m, 2H) 2.75 (t, J=7.56 Hz, 2H) 2.96 (t, J=7. 56 Hz, 2H) 2.99-3.09 (m, 2H) 3.28-3.44 (m, 2H) 3.93- 4.08 (m, 1H) 4.31 (s, 3H) 7.25 (s, 1H) 7.31 (d, J=7. 56 Hz, 1H) 7.43 (s, 1H) 8.25 (s, 1H).

Ejemplo 35

8-[(1-formilpiperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B169-X00-M00(C01)-D03



500 mg (1,53 mmol) de 1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida fueron disueltos en 10 mL de dimetilformamida, que contenía 253 mg (1,68 mmol) de cloruro tert-butildimetilsililo, 0,26 mL de trietilamina y 7 mg de 4-dimetilaminopiridina (0,06 mmol), y la mezcla fue agitada a 35-40°C durante 25 horas bajo nitrógeno. La mezcla fue entonces particionada entre diclorometano y agua, la capa fue lavada con salmuera y

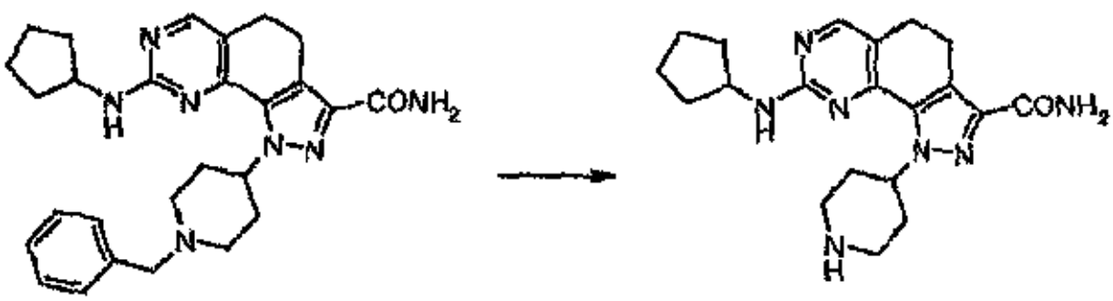
235
922
921

secada sobre sulfato de sodio. La evaporación de los volátiles en vacío proporcionó 435 mg (80% de producto) del compuesto titulado.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25-1,48(m, 2 H) 1,88-2,03 (m, 2 H) 2,74 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,77-2,87 (m, 1 H) 2,95 (t, J=7, 62 Hz, 2 H) 3,10-3,20 (m, 1 H) 3,66- 3,79 (m, 1 H) 3,93-4,05 (m, 1 H) 4,09-4,17 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,13 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

Ejemplo 36

8-(ciclopentilamino)-1-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina- 3-carboxamida [B73-X00-M00(C18)-D03]



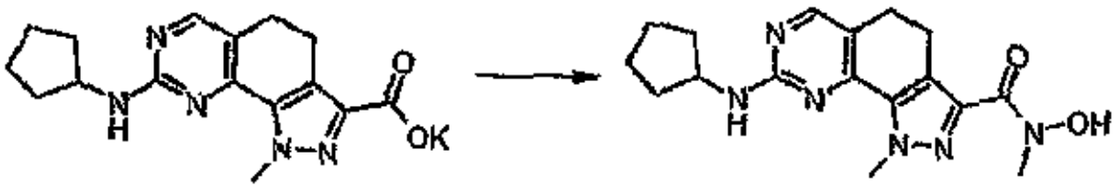
500 mg (1.1 mmol) de 1-(1-benzilpiperidin-4-il)-8-(ciclopentilamino)-4.5-dihidro-1H-pirazolo[4.3-h]quinazolina-

236
922

3-carboxamida Fueron disueltos en 50 mL de acido acetico y 50 mg de PtO_2 Fueron agregados. La mezcla fue sometida a hidrogenacion a 60 psi a temperatura ambiente.Despues de 12 horas el catalizador fue filtrado sobre celita y el filtrado evaporado. El residuo fue redisuelto con diclorometano y lavado con $NaHCO_3$ acuoso. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y el disolvente removido bajo presión reducida El compuesto titulado (80% de producto) fue recolectado por filtración después de trituración con dietileter.

EJEMPLO 37

8- (ciclopentilamino)-N-hidroxi-N, 1-dimetil-4, 5-dihidro-1H-pirazolo [4,3- h] quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00 (C01)-D142]



A Una suspensión de 400 mg (1.14 mmol)de 8(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potasio- en 80 mL de diclorometano y unas pocas gotas de dimetilformamida 0.11 mL (0.13 mmol) de

cloruro de oxalilo fueron agregados a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas y luego evaporada, redisuelta en diclorometano anhidros y invertida en una solución de 344 mg (2.28 mmol) de clorhidrato de N-metilhidroxilamina y 0.33 mL de trietilamina en 20 mL del mismo disolvente, enfriado a 0°C. Después de 4 horas la mezcla fue lavada con una solución saturada de hidrogencarbonato de sodio, secada sobre sulfato de sodio y evaporada hasta secados. El residuo fue triturado con dietileter y fue filtrado para dar 780 mg (60 % de producto) del compuesto titulado

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46-1.61 (m,4 H) 1.64-1.78 (m, 2 H) 1.87-2.01 (m,2 H) 2.67-2.89 (m,4 H) 3.35 (s,3 H) 4.11-4. 23 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.06 (d, J=6. 58 Hz,1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.88 (s, 1 H).

De manera análoga, pero empleando los derivados de hidroxilamino adecuados, los siguientes compuestos fueron preparados:

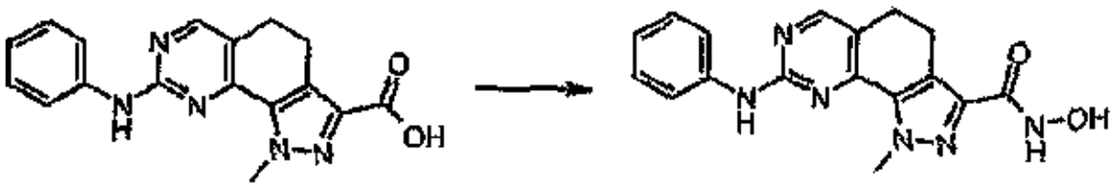
N-ciclohexil-8-(ciclopentilamino)-N-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H- pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00 (CO1)-D29] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96-2.04

(m, 18 H) 2.67-2.81 (m, 4 H) 4.04- 4.45 (m, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 6.97-7.10 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H);

N-benzil-8-(ciclopentilamino)-N-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3- h] quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00 (C01)-D28] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51-1.61 (m, 4 H) 1.64-1.79 (m, 2 H) 1.87- 2.00 (m, 2 H) 2.70-2.88 (m, 4 H) 4.08-4.22 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 5.01 (s, 2 H) 7.06 (d, J=6.58 Hz, 1 H) 7.22-7.43 (m, 5 H) 8.21 (s, 1 H) 9.89 (s, 1H).

EJEMPLO 38

8-anilino-N-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h] quinazolina-3- carboxamida [B04-X00-M00 (C01)-D05]



A una solución de 260 mg (0.81 mmol) de 8-anilino-1-metil-4, 5-dihidro-1H- pirazolo[4,3-h] quinazolina-3-acido carboxilico en 50 mL de dimetilformamida 111 mg de N-hidroxibenzotriazol (0.81 mmol), 0.16 mL de N- metilmorpholina, 205 mg (1.07 mmol) de clorhidrato N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 585 mg (2.13 mmol) de

240
926

triphenilmetilhidroxilamina fueron agregados consecutivamente. Después de 48 horas a temperatura ambiente el disolvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue retirado con diclorometano y lavado con agua. La capa orgánica fue entonces sacada sobre sulfato de sodio y evaporada. El crudo fue tratado con 10 mL de una mezcla de diclorometano-ácido trifluoroacético después de 4 horas los volátiles fueron removidos en vacio. El residuo fue redisuelto con diclorometano y lavado con $NaHCO_3$ acuoso y el producto fue purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice, eluido con CH_2Cl_2-CH_3COCH_3 4/1, para dar 180 mg (66 % del producto) del compuesto titulado.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.80-2.91 (m, 2 H) 2.93-3.06 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.97 (tt, J=7.35, 1.07 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.47,7.38 Hz, 2 H) 7.72 (dd, J=8.66, 1.10 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H) 10.93 (s, 1 H)

EJEMPLO 39

8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00 (C01)-D03]

2911
928
927

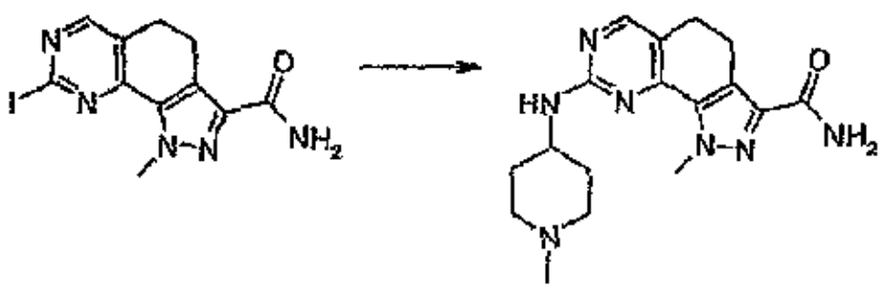


1.0 g (2.6 mmol) de 8-yodo-1-metil-4, 5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina- 3-carboxilato de etilo fueron disueltos en una mezcla de 100 mL de metanol y 100 mL de hidrato de amoniaco 33%. La solución fue agitada en una botella cerrada a 60°C durante 4 horas. El precipitado resultante fue recolectado dando 0.5 g (54% de producto) del compuesto titulado.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.99 (m, 4 H) 4.25 (s, 3 H) 7.31 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 8. 47 (s, 1 H)

EJEMPLO 40

1-metil-8- [(1-metilpiperidin-4-il) amino)-4, 5-dihidro-1H-pirazolo [4,3- h] quinazolina-3-carboxamida [B90-X00-M00 (C01)-D03]



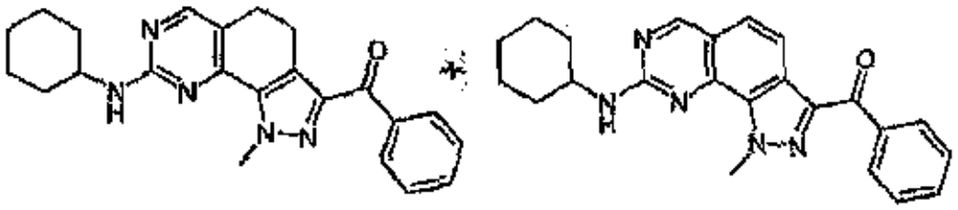
243
930
929

8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (0.10 g,0.28 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (0.19 g, 1.7 mmol) Fueron calentados a 80°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluente: diclorometano/etanol/hidroxido de amoniaco 90/10/1) para dar 0.047 mg de 1-metil- 8- [(1-metilpiperidin-4-il) amino]-4, 5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3- carboxamida (50% de producto).

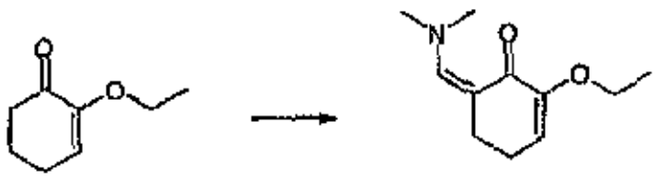
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (m, 2 H) 1.91 (m, 2 H) 2.06 (m, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 2.73 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.01 (m, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H)

EJEMPLO 41

[8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4, 3-h]quinazolin-3- il] (fenil) metanona [B27-X00-M01 (C01)-D07] **y[8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona** [B27-X00- M01 (C01)-D07]

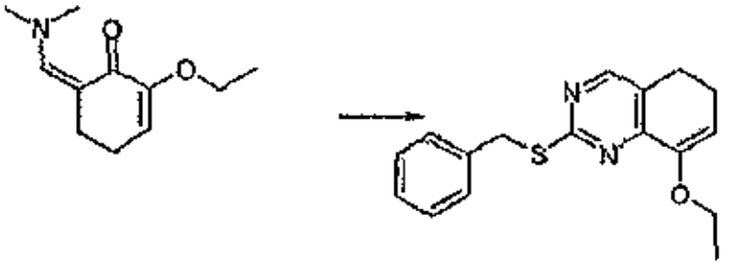


ETAPA 1 6-[(dimetilamino)metileno]-2-etoxiciclohex-2-en-1-ona



3.4 g (0.02 mmol) de 2-etoxiciclohex-2-en-1-ona Fueron disueltos en 30 mL de dimetilformamida seca y 30 mL (0.05 mmol) de acetato de dimetilformamida de dimetilo fueron agregados. La solución fue agitada a 60°C durante de 2 horas. El disolvente fue entonces evaporado bajo vació, el residuo triturado con dietileter y recolectado por filtración para 6.6 g del compuesto titulado (80% del producto).

Step 2. 2- (benziltio)-8-etoxi-5, 6-dihidroquinazolina



A una solución de 2.0 g (0.01 mol) de 6-[(dimetilamino) metileno] -2-etoxiciclohex- 2-en-1-one en 20 mL de dimetilformamida,2.6 g de S-benzilisotiourea (2 eq. mol.) fueron agregados. La mezcla de reacción fue agitada a 95°C durante 4 horas. El disolvente fue entonces evaporado bajo presión reducida y el crudo purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluente diclorometano/metanol 9/1) llevando 1.5 g (50% de producto) del compuesto titulado.

Step 3. 2-(benziltio)-6,7-dihidroquinazolin-8 (5 H)-ona

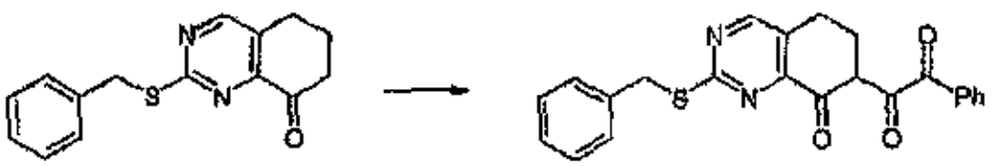


1.5 g (5 mmol) de 2-(benziltio)-8-etoxi-5,6-dihidroquinazolina Fueron disueltos en 50 mL de ácido acético y 3 mL de agua. La solución fue agitada a temperatura de reflujo durante 4 horas. El disolvente fue entonces removido

247
934
933

bajo vacío, el residuo, particionado entre diclorometano y una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada dando 1.0 g (74% de producto) del compuesto titulado.

Etapa4.1-[2-(benziltio)-8-oxo-5,6,7, 8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-pheniletano- 1,2-diona



A una solución de 0.22 g (0.81 mmol) de 2-(benziltio)-6, 7-dihidroquinazolin-8 (5 H)-ona en 5 mL de tetrahidrofurano seco enfriado a -50°C, 0.10 g de hidruro de sodio 60% en aceite mineral fue agregado. La suspensión resultante fue mantenida a la misma temperatura durante 30 minutos y luego se agrego 0.59 mL de a-oxobenzenoacetato de etilo (PhCOCOOEt) y la mezcla de reacción se le permitió llegar a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla fue particionada entre agua acetato de etilo y la capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y evaporada hasta secado. El residuo fue purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluente hexano/acetato de etilo 7/3) dando 0.22 g (68% de producto) del compuesto titulado.

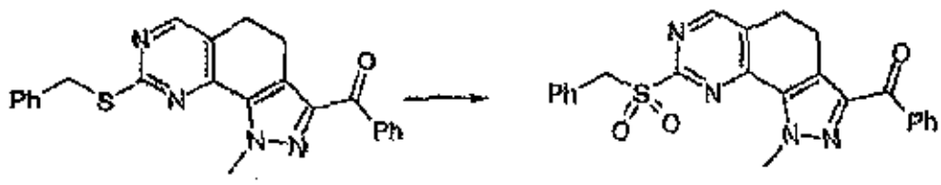
248
~~975~~
934

Etapa 5. [8-(benziltio)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolin-3-il] (penil) metanona [B05-X04-M00 (C01)-D07]



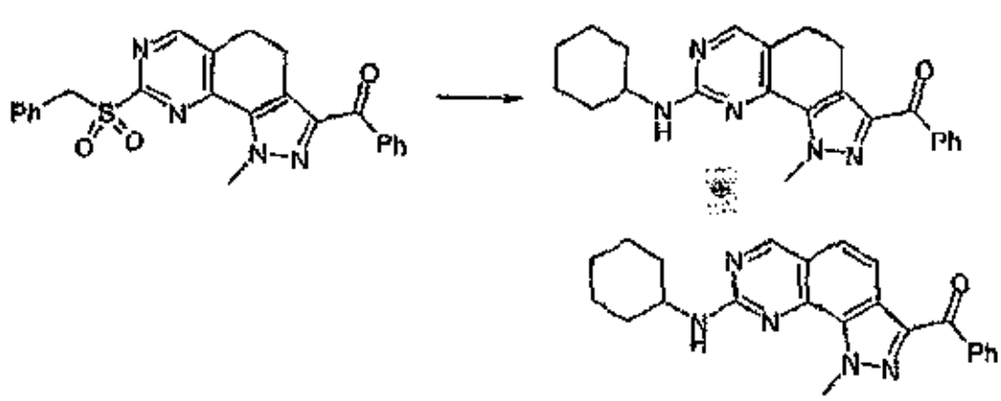
0.22 g (0.55 mmol) de 1-[2-(benziltio)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-feniletano-1,2-diona se disolvieron en 6 mL de etanol y se agregaron 0.03 g (0.66 mmol) de metil hidrazina. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura de reflujo durante 5 horas. Después de ese tiempo el disolvente se removió bajo presión reducida, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando 0.16 g del compuesto del título (70% de producto).

Etapa 6. [8-(benzilsulfonil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo(4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona [B05-X05-M00(C01)-D07]



A una solución de 70 mg (0.17 mmol) de [8-(benziltio)-1-metil-4,5-dihidro-1H- pirazolo[4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona en 3 mL de diclorometano, se agregaron 115 mg (0.34 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución luego se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó en vacío, dando 70 mg (93% de producto) del compuesto del título.

Etapa 7. [8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona [B27-X00-M00(C01)-D07] y [8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona [B27-X00- MOI (C01)-D07]



83 mg (0.19 mmol) de [8-(benzilsulfonil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona se disolvieron en 3 mL de dimetilsulfóxido y ciclohexilamina (0.033mL, 0.29 mmol) y la solución se calentó a 100°C bajo agitación durante 16 horas. El disolvente luego se removió bajo presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluente diclorometano/acetona) dando 31 mg de [8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil) metanona y 15 mg de [8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona (70% de producto en general).

B27-X00-M00(C01)-D07

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00-2.00 (5m, 11 H) 2.61 (m, 2 H) 2.66 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 7.17 (bs, 1 H) 7.34-7.37 (m, 3 H) 7.41-7.51 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H);

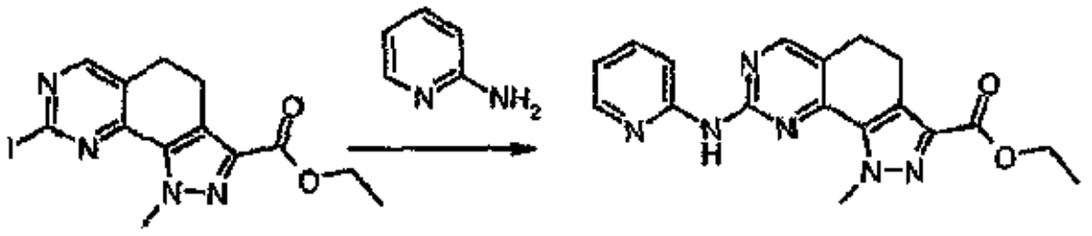
B27-X00-M01 (C01)-D07

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20-2.20 (5m, 11 H) 4.02 (bs, 3 H) 6.69 (m, 1 H) 7.37-7.58 (2m, 6 H) 7.93 (bs, 1 H) 8.83 (bs, 1 H).

Ejemplo 42

252
439
938

1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B15-X00-M00(C01)-D01]



Acetato de paladio [$Pd(OAc)_2$] (15.3 mg, 0.07 mmol, 10%), (±)-BINAP (42.6 mg, 0.07 mmol, 10%) y dimetilformamida (12 mL) se cargaron en un frasco de fondo redondo lavado con argón. La mezcla se agitó bajo argón durante 30 minutos. Luego se agregaron 2-aminopiridina (70.4 mg, 0.75 mmol), etil 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (250 mg, 0.65 mmol), carbonato de potasio (1.89 g, 13.67 mmol) y dimetilformamida (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 120°C en un baño de aceite bajo argón con buena agitación durante 18 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió bajo vacío, el

253
440
939

sólido crudo se retiró con dietil éter, se filtró, se lavó con dietil éter y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 97.5:2.5) para producir 145 mg (63.8% de producto) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J7.1 Hz, 3 H) 3.0 (m, 4 H) 4.3 (q, J7.2 Hz, 2 H) 4.4 (s, 3 H) 7.0 (ddd, J7.2, 4.9, 1.0 Hz, 1 H) 7.8 (ddd, 1 H) 8.2 (d, J 8.4 Hz, 1 H) 8.3 (ddd, J4. 8, 2.0, 0.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.9 (s, 1 H).

Al trabajar de acuerdo con el método anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

8-[(3,5-diclorofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B14-X00-M00(C01)D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J 7.1 Hz, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 4.3 (q, J7.2 Hz, 2H) 4.4 (s, 3 H) 7.1 (m, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 8.5 (s, 1 H) 10 (s, 1 H);

8-{[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B16-X00-M00(C01)D01]

255
942
941

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J7.1 Hz, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 3.8 (s, 3 H) 4.3 (q, J 7.2 Hz, 2 H) 4.4 (s, 3 H) 6.8 (s, 1 H) 7.6 (s, 1 H) 7.8 (s, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.9 (s, 1 H);

8-[(4-hidroxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B18-X00-M00(C01) D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J 7.1 Hz, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 4.3 (m, 5 H) 6.7 (d, J 8.8 Hz, 2 H) 7.4 (d, J 8.9 Hz, 2 H) 8.3 (s, 1 H) 9.1 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H);

8-(1H-imidazol-1-ilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B21-X00-M00(C01)D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (m, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 4.3 (d, J 7.1 Hz, 2 H) 4.4 (s, 3 H) 7.1 (s, 1 H) 7.6 (d, J 8.9 Hz, 2 H) 7.7 (s, 1 H) 7.9 (d, 78. 9 Hz, 2 H) 8.2 (s, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H);

1-metil-8-(1,3-tiazol-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B86-X00-M00(C01)D01]

EXP 2005 118 410

280
943
942

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (m, 3 H) 3.0 (m, 4 H) 4.3 (q, J7.1 Hz, 2 H) 4.4 (s, 3 H) 7.1 (d, J3.5 Hz, 1 H) 7.5 (d, J3.7 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 11.6 (s, 1 H);

1-metil-8-(1H-pirazol-3-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B77-X00-M00(C01) D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J 7.1 Hz, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 4.3 (q,. J 7.1 Hz, 2 H) 4.4 (s, 3 H) 6.5 (s, 1 H) 7.6 (s, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.6 (s, 1 H) 12.2 (s, 1 H);

1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B19-X00-M00(C01)D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J 7.1 Hz, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 3.1 (m, 4 H) 3.8 (m, 4 H) 4.3 (q, J 7.2 Hz, 2 H) 4.3 (s, 3 H) 6.9 (d, J 9.0 Hz, 2 H) 7.6 (d, J 9.0 Hz, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H);

8-{[4-(etoxicarbonil)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B87-X00-M00(C01)D01]

257
944
943

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J 7.1 Hz, 6 H) 3.0 (m, 4 H) 4.3 (m, 4 H) 4.4 (s, 3 H) 7.9 (m, 4 H) 8.5 (s, 1 H) 10.0 (s, 1 H);

8-{[4-(N,N-dietilamino)fenil]amino}-}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B17-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.1 (t, J 7.0 Hz, 6 H) 1.3 (t, J7.1 Hz, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 3.3 (m, 4 H) 4.3 (q, J7.1, 7.1 Hz, 2 H) 4.3 (s, 3 H) 6.7 (d, 79.1 Hz, 2 H) 7.4 (d, J 9.0 Hz, 2 H) 8.3 (s, 1 H) 9.1 (s, 1 H);

8-{[4-(acetilamino)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B22-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J7.1 Hz, 3 H) 2.0 (s, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 4.3 (q, J7.1 Hz, 2 H) 4.4 (s, 3 H) 7.5 (d, J9.0 Hz, 2 H) 7.6 (d, J9.0 Hz, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H) 9.8 (s, 1 H);

8-{[3-(hidroximetil)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B11-X00-M00(C01)-D01]

258
944
944

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J 7.1 Hz, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 4.3 (q, J7.1 Hz, 2 H) 4.4 (s, 3 H) 4.5 (s, 2 H) 6.9 (m, 1 H) 7.3 (t, J7.8 Hz, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.8 (s, 1 H) 8.4 (s, 1-H) 9.5 (s, 1 H);

8-[(4-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B68-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J7.1 Hz, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 3.7 (s, 3 H) 4.3 (q, J 7.1 Hz, 2 H) 4.3 (s, 3 H) 6.9 (d, J 9.0 Hz, 2 H) 7.6 (d, J9.0 Hz, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H);

8-{[(4-Bromo-3-cloro)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etilo [B88-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.3 (t, J 7.1 Hz, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 4.3 (q, J 7.1 Hz, 2 H) 4.4 (s, 3H) 7.6 (dd, J8.8, 2.4 Hz, 1 H) 7.7 (d, J 8.8 Hz, 1 H) 8.2 (d, J2.4 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.9 (s, 1 H);

8-{[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B115-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.95 (m, 4 H) 4.31 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 7.49 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 10.11 (s, 1 H);

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B116-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.42-2.61 (m, 4 H) 2.79-2.88 (m, 6 H) 2.98 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 4.31 (q, J=7.15 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 4.56 (d, J=5.24 Hz, 2 H) 5.06 (t, J=5.30 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 7.50 (dd, 1 H) 7.81 (d, J=2.68 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H);

1-metil-8-{[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B102-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 2.35 (s, 4 H) 2.86 J=7.62 Hz, 2 H) 2.99 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 3.42

260
947
946

(s, 2 H) 3.55-3.61 (m, 4 H) 4.31 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 7.24 (d, J=8.41 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.41 Hz, 2 El) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H);

1-metil-8-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B103-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H) 2.09 (m, 4 H) 2.86 (m, 5 H) 2.98 (t, 2 H) 3.37 (m, 5 H) 4.30 (q, 2 H) 4.34 (s, 3H) 7.03 (m, 2 H) 7.61 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H);

1-metil-8-({3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B104-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, 3 H) 2.21 (m, 3 H) 2.40 (m, 8 H) 2.86 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.30 (q, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 6.91 (m, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.75 (dd, 1 H) 8.43 (m, 1 H) 9.54 (s, 1 H);

8-{[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B109-X00-M00(C01)-D01]

261
948
947

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.85 (t, 2 H) 2.99 (m, 6 H) 4.30 (q, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 7.01 (t, 1 H) 7.35 (dd, 1 H) 7.64 (dd, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.56 (s, 1 H);

8-[(4-clorofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B112-X00-M00(C01)-D01]

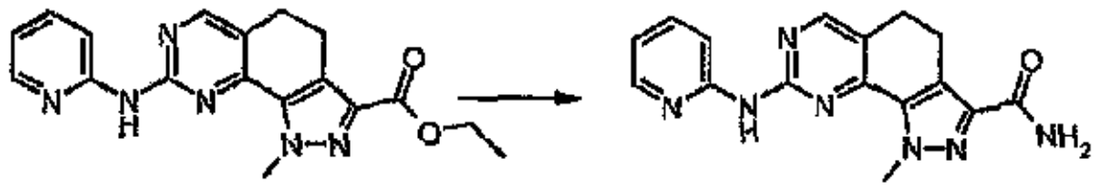
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, 3 H) 2.86 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 4.30 (q, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 7.38 (d, 2 H) 7.74 (d, 2 H) 8.45 (s, 1 H) 9.70 (s, 1 H);

8-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B114-X00-M00(C01)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, 3 H) 2.86 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 4.30 (q, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 4.45 (s, 2 H) 7.27 (d, 2 H) 7.65 (d, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H).

Ejemplo 43

1-Metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B15-X00-M00(C01)-D03]



A una solución de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (220 mg, 0.63 mmol) en metanol (250 mL), se agregó hidróxido de amonio acuoso al 33% (100 mL) y la solución se agitó a 65°C durante 8 horas.

Por medio de concentrar la solución, el compuesto final que se precipitó se recolectó mediante filtración y succión, se lavó con agua y se cristalizó dos veces a partir de metanol que contenía hidróxido de sodio, y se secó a 40°C bajo vacío. Así se obtuvieron 60 mg del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.0 (m, 4 H) 4.4 (s, 3 H) 7.0 (ddd, J 7.2, 4.9, 1.0 Hz, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7. 5 (s, 1 H) 7.8 (ddd, 1 H) 8.2 (d, J8. 4 Hz, 1 H) 8.3 (ddd, J 4.8, 2.0, 0.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.9 (s, 1 H)

Al trabajar de acuerdo con el mismo procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:

264
954
950

8-[(3,4-diclorofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B14-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.0 (m, 4 H) 4.4 (s, 3 H) 7.1 (t, J 1.8 Hz, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.9 (d, J 1.8 Hz, 2 H) 8.5 (s, 1 H) 10.0 (s, 1 H);

8-{[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B16-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.9 (m, 4 H) 3.8 (s, 3 H) 4.3 (s, 3 H) 6.8 (s, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (s, 1 H) 7.8 (s, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.9 (s, 1 H);

8-[(4-hidroxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B18-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.9 (m, 4 H) 4.3 (s, 3 H) 6.7 (d, J 8.8 Hz, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.4 (d, J 8.9 Hz, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.1 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H);

265
952
951

8-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B21-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.9 (m, 4 H) 4.4 (s, 3 H) 7.1 (s, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (d, J8. 9 Hz, 2 H) 7.7 (t, J 1.2 Hz, 1 H) 7.9 (d, J9.0 Hz, 2 H) 8.2 (s, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H);

1-metil-8-(tiazol-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B86-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.0 (m, 4 H) 4.4 (s, 3 H) 7.1 (d, J3.7 Hz, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (d, J 3.7 Hz, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 11.8 (s, 1 H);

1-metil-8-(1H-pirazol-3-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B77-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.9 (m, 4 H) 4.3 (s, 3 H) 6.5 (bs, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.6 (bs, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.9 (s, 1 H);

8-{[4-(N-morfolino)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B19-X00-M00 (C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.9 (m, 4 H) 3.1 (m, 4 H) 3.8 (m, 4 H) 4.3 (s, 3 H) 6.9 (d, J 9.1 Hz, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (d, J 9.0 Hz, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H);

8-{[4-(dietilamino)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B17-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.1 (t, J 7.0 Hz, 6 H) 2.9 (m, 4 H) 3.3 (m, 4 H) 4.3 (s, 3 H) 6.7 (d, J9.0 Hz, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.4 (m, J9.0 Hz, 1 H) 7.4 (d, J9.0 Hz, 2 H) 8.3 (s, 1 H) 9.1 (s, 1 H);

8-{[4-(acetilamino)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B22-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.0 (s, 3 H) 2.9 (m, 4 H) 4.3 (s, 3 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.5 (d, J8.9 Hz, 2 H) 7.6 (d, J9.0 Hz, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H) 9.8 (s, 1 H);

268
955
954

8-{(3-(hidroximetil)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B11-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.9 (m, 4 H) 4.3 (s, 3 H) 4.5 (s, 2 H) 5.2 (s, 1 H) 6.9 (d, J8.0 Hz, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 7.5 (dd, J 8.1, 1.4 Hz, 1 H) 7.8 (t, J 1.8 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.5 (s, 1 H);

8-[(4-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B68-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 2.9 (m, 4 H) 3.7 (s, 3 H) 4.3 (s, 3 H) 6.9 (d, J 9.1 Hz, 2 H) 7.3 (s, 1 ET) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (d, J 9.0 Hz, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H);

8-{[(4-Bromo-3-cloro)fenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B88-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.9 (m, 4 H) 4.4 (s, 3 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (dd, J8. 8,2.4 Hz, 1 H) 7.7 (d, J8.8 Hz, 1 H) 8.2 (d, J2.4 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.9 (s, 1 H);

269
956
955

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil) fenilaminol-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B116-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.29 (s, 3 EI) 2.45-2.61 (m, 4 H) 2.73-2.87 (m, 6 H) 2.99 (t, J=7.56 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 4.56 (d, J=5.24 Hz, 2 H) 5.06 (t, J=5.37 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.50 (dd, J=8.23, 2.99 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=2.68 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H);

Metil amida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B116-X00-M00(C01)-D04]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.45-2.55 (m, 4 H) 2.75 (d, J=4.63 Hz, 3 H) 2.81 (t, J=7.19 Hz, 2 H) 2.83 (t, J=4.63 Hz, 4 H) 2.99 (t, J=7.56 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 4.56 (d, J=5.24 Hz, 2 H) 5.05 (t, J=5.37 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.41, 2.56 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=2.68 Hz, 1 H) 8.07 (q, J=4.63 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H);

271
957

Triclorhidrato de 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(bromo)fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B117-X00-M00(C01)-D03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.83 (m, 2 H) 2.88 (d, J=4.68 Hz, 3 H) 3.01 (m, 4 H) 3.19 (m, 2 H) 3.53 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 7.23 (m, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.63 (m, 1 H) 8.21 (m, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 10.13 (s, 1 H);

8-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B104-X00-M00(C01)-D03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.44 (s, 4 H) 2.78-3.03 (m, 4 H) 3.04-3.40 (m, 4 H) 3.45 (s, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 6.90 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.25 (t, J=7.68 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.57 (dd, J=7.68, 1.59 Hz, 1 H) 7.76 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H);

8-{[(3-hidroxi)-5-trifluorometil]fenilamino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B118-X00-M00(C01)-D03]

272
959
958

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.77-3.07 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 4.35 (s, 3 H) 6.84 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H);

Metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M00(C01)-D04]

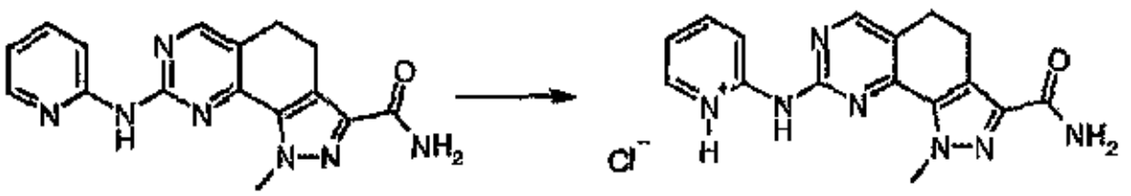
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 2.81 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.85 (d, J=4.39 Hz, 3 H) 2.94-3.07 (m, 4 H) 3.11-3.25 (m, 2 H) 3.51 (d, J=11.83 Hz, 2 H) 3.73 (d, J=13.66 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.99 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.08 (q, J=4.67 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H);

Metilamida de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B04-X00-M00(C01)-D04]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.72 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 2.79 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.97 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (t, J=7.38 Hz, 1 H) 7.21-7.32 (m, 2 H) 7.68 (d, J=7.56 Hz, 2 H) 8.06 (q, J=4.35 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H).

Ejemplo 44

Clorhidrato de 1-Metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



A una solución de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en una mezcla 1:1 de metanol y diclorometano, se agregó HCl al 4N en dioxano (1 mL). Después de 1 hora a temperatura ambiente el disolvente se removió bajo vacío y el sólido se trituró con dietil éter proporcionando el compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.0 (m, 4 H) 4.4 (s, 3 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 7.8 (d, J 8.8 Hz, 1 H) 8.2 (t, J 7.7 Hz, 1 H) 8.4 (dd, J 5.9, 1.0 Hz, 2 H) 8.6 (s, 1 H) 11.6 (s, 1 H).

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

274
964
960

Clorhidrato de 1-metil-8-(tiazol-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.0 (m, 4 H) 4.4 (s, 3 H) 7.1 (d, J 3.7 Hz, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (d, J 3.7 Hz, 1 H) 7.5 (s, 1H) 8.6 (s, 1H) 11.8 (s, 1 H);

Triclorohidrato de 8-[4(N-Metilpiperazino)-3-clorofenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.1 (m, 15 H) 4.4 (s, 3 H) 7.2 (d, J 8.9 Hz, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (dd, J 8.8, 2.4 Hz, 1 H) 8.0 (d, J 2.6 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H) 10.5 (s, 1 H);

Triclorohidrato de 8-[4(N-Metilpiperazino)-3-bromofenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.1 (m, 15 H) 4.4 (s, 3 H) 7.2 (d, J 8.8 Hz, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (dd, J 8.6, 2.4 Hz, 1 H) 8.0 (d, J2.6 Hz, 1 H) 8.2 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H) 10.5 (s, 1 H);

275
962
961

(L) -tartrato de N-benzil-1-metil-8-{[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.40 (s, 3 H) 2.70 (m, 4 H) 2.80 (t, J=7.62 Hz, 2 H) 3.00 (t, J=7.62 Hz, 2 H) 3.14 (m, 4 H) 4.20 (s, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 4.43 (d, J=6.34 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.27 (m, 5 H) 7.55 (d, J=90.02 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, J=6.34 Hz, 1 H) 9.28 (s, 1 H);

Clorhidrato de 1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-N-[(1R)-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (m, 3 H) 2.97 (m, 4 H) 3.21 (m, 4 H) 3.84 (m, 4 H) 4.37 (m, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 7.28 (m, 7 H) 7.63 (m, 2 H) 8.40 (m, 1 H) 8.44 (m, 1 H) 9.50 (m, 1 H);

Clorhidrato de N-(3-fluorobenzil)-1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

276
963
962

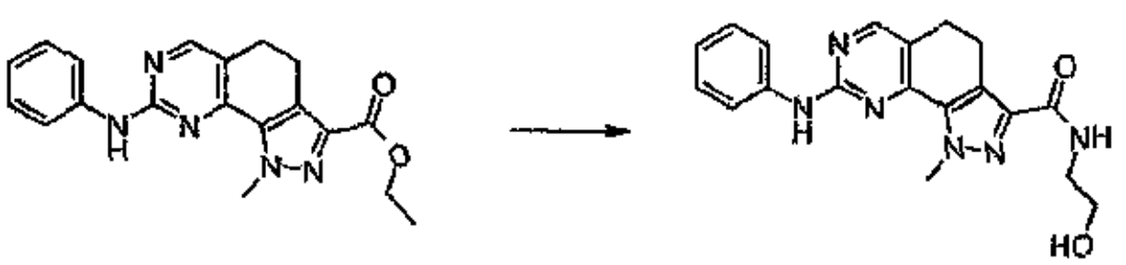
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.91 (m, J=73.53 Hz, 4 H) 3.16 (m, 4 H) 3.81 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (m, 2 H) 7.07 (m, 6 H) 7.61 (m, 2 H) 8.37 (m, 1 H) 8.80 (m, 1 H) 9.44 (m, 1 H);

Metanosulfonato de N-(3-fluorobenzil)-1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 3.00 (s, 4 H) 3.17 (s, 4 H) 3.80 (s, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (m, 2 H) 7.07 (m, 6 H) 7.61 (m, 2 H) 8.37 (m, 1 H) 8.80 (m, 1 H) 9.46 (m, 1 H).

Ejemplo 45

8-anilino-N-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D06]



277
963

A una suspensión de 0.30 g (0.86 mmol) de 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo en una mezcla de 10 mL de metanol y 10 mL de dimetilformamida, se agregaron 5 mL de etanolamina. La mezcla se calentó en una botella cerrada bajo agitación a 65 °C. Después de 5 horas el disolvente se removió, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se trituró con dietil éter y el producto se recolectó mediante filtración (60 % de producto).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.7-3.0 (2m, 4 H) 3.47 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 4.71 (t, 1 H) 6.94-7.67 (3m, 5 H) 7.91 (t, J 5.73 Hz, 1 H) 8.38 (bs, 1 H) 9.48 (bs, 1 H).

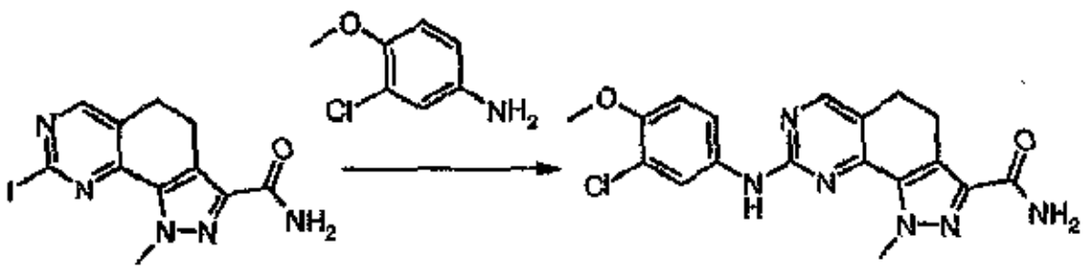
Al trabajar análogamente se preparó el siguiente compuesto:

8-anilino-N,1-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D04]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.72 (d, J4.76 Hz, 3 H) 2.79 (t, J 7.68 Hz, 2 H) 2.97 (t, J7.68 Hz, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (t, J7.38 Hz, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.68 (d, J 7.56 Hz, 2 H) 8.06 (q, J 4.35 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H).

Ejemplo 46

8-[(4-metoxi-3-clorofenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B20-X00-M00(C01)-D03]



$Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0.09 mmol, 10%), (±)-BINAP (55 mg, 0.09 mmol, 10%) y dimetilformamida (15 mL) se cargaron en un frasco de fondo redondo lavado con argón. La mezcla se agitó bajo argón durante 30 minutos. Luego se agregaron 3-cloro-p-anisidina (153 mg, 0.97 mmol), 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (300 mg, 0.84 mmol), K_2CO_3 (2.45 g, 17.8 mmol) y dimetilformamida (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 120°C en un baño de aceite bajo argón con buena agitación durante 18 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 60 mL). Los extractos orgánicos se lavaron

con agua (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se removió bajo vacío, el sólido crudo se retiró con dietil éter, se filtró, se lavó con dietil éter y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 97.5:2.5) para producir 95 mg de compuesto del título puro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.9 (m, 4 H) 3.8 (s, 3 en 4.3 (s, 3 H) 7.1 (d, J 9.0 Hz, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.5 (dd, J9.0, 2.6 Hz, 1 H) 7.9 (d, J2. 6 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.5 (s, 1 H).

Al trabajar de acuerdo con el mismo procedimiento se preparó el siguiente compuesto:

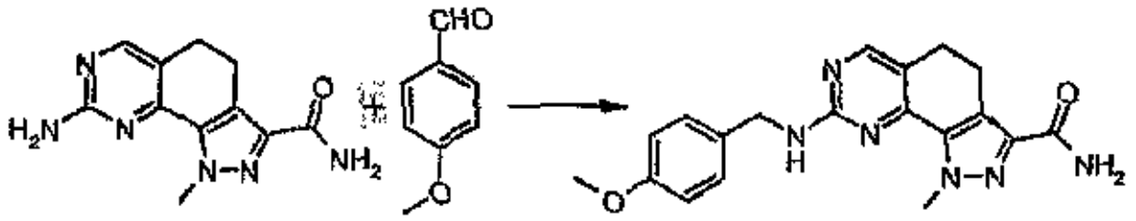
8-[4(N-Metil-N-piperazinil)-3-clorofenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B13-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 2.5 (m, 4 H) 2.9 (m, 8 H) 4.4 (s, 3 H) 7.1 (d, J 8.8 Hz, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.5 (dd, J 8.8, 2.4 Hz, 1 H) 8.0 (d, J2.6 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.6 (s, 1 H).

Ejemplo 47

281
968
967

8-[(4-metoxibenzil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B60-X00-M00(C01)-D03]



A una solución de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (244 mg, 1.0 mmol) en una mezcla de ácido acético glacial/metanol/agua (1:1:1) (30 mL) en un frasco de fondo redondo se agregó p-metoxibenzaldehido (0.44 mL, 450 mg, 3.0 mmol) y luego cianoborohidruro de sodio al 85% (210 mg, 2.0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. En ese momento una cantidad adicional de aldehido (0.44 mL) y cianoborohidruro de sodio (210 mg) se agregaron y la agitación continuo durante la noche.

La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 mL), el pH se ajustó a 10 mediante adición de crbonato de sodio saturado y la solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos recolectados se lavaron con

solución salina hasta que se neutralizaron, con agua y se secaron sobre Na_2SO_4.

La evaporación del disolvente bajo vacío dejó un residuo sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 95:5) para proporcionar 250 mg de compuesto puro amarillo. La cristalización a partir del metanol proporcionó 225 mg del compuesto del título cristalino.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.8 (m, 4 H) 3.7 (s, 3 H) 4.2 (s, 3 H) 4.5 (d, J 6.1 Hz, 2 H) 7. 2 (s, 1 H) 6.8 (d, J 8.8 Hz, 2 H) 7.4 (s, 1 H) 7.3 (d, J 8.8 Hz, 2 H) 7.6 (m, 1 H) 8.2 (s, 1H)

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

1-metil-8-[(tien-3-ilmetil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B43-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.8 (m, 4 H) 4.2 (s, 3 H) 4.5 (d, J 6.1 Hz, 2 H) 7.1 (m, 1 H) 7.2 (s, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (s, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 8.2 (s, 1 H);

8-[(3,5-dihidroxibenzil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B62-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.8 (m, 4 H) 4.2 (m, 2 H) 4.3 (s, 3 H) 4.4 (d, J 6.2 Hz, 2 H) 6.0 (m, 1 H) 6.2 (m, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.4 (s, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 8.2 (s, 1 H);

8-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]benzil}amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B61-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.8 (m, 2 H) 2.2 (s, 6 H) 2.4 (t, 2 H) 2.8 (m, 4 H) 4.0 (t, 2 H) 4.3 (s, 3 H) 4.5 (d, J 6.5 Hz, 2 H) 6.9 (m, J 9.0 Hz, 2 H) 7.2 (d, J 8.7 Hz, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.4 (s, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 8.2 (s, 1 H) H);

Acetato de [5-({[3-(aminocarbonil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-8-il]amino}metil)-2-furil]metilo [B65-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.0 (s, 3 H) 2.8 (m, 4 H) 4.3 (s, 3 H) 4.5 (d, J 6.1 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 6.2 (d, J 3.2

280
272
971

Hz, 1 H) 6.4 (d, J 3.2 Hz, 1 H) 7.2 (s, 1 H) 7.4 (s, 1 H) 7.6 (t, J6.0 Hz, 1 H) 8.2 (s, 1 H);

8-[(3-cianobenzil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B63-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.8 (m, 4 H) 4.1 (s, 3 H) 4.6 (d, J6.1 Hz, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.4 (s, 1 H) 7.5 (t, J7.7 Hz, 1 H) 7.7 (m, 4 H) 8.2 (s, 1 H);

8-[(4-Bromobenzil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B64-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.8 (m, 4 H) 4.2 (s, 3 H) 4.5 (d, J 6.3 Hz, 2 H) 7.2 (s, 1H) 7.3 (d, J 8.5 Hz, 2 H) 7.4 (s, 1 H) 7.5 (d, J 8.5 Hz, 2 H) 7.7 (m, 1 H) 8.2 (s, 1 H);

8-{[4-(acetilamino)benzil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B80-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.0 (s, 3 H) 2.7 (m, 2 H) 2.9 (t, J 7.7 Hz, 2 H) 4.2 (s, 3 H) 4.5 (d, J 6.2 Hz, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.3 (d, J 8.5 Hz, 2 H) 7.4 (s, 1 H) 7.5 (d, J 8.5 Hz, 2 H) 7.6 (t, J7.4 Hz, 1 H) 8.2 (s, 1 H) 9.9 (s, 1 H);

287
974
973

B81-X00-M00(C01)-D03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.7 (m, 2 H) 2.9 (t, J7.6 Hz, 2 H) 4.3 (s, 3 H) 4.3 (s, 2 H) 4.5 (d, J6.0Hz, 2H) 5.1 (s, 1 H) 6.2 (m, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.4 (s, 1 H) 7.6 (t, J 5.9 Hz, 1 H) 8.2 (s, 1H);

8-[(1-Metilimidazol-2-il)metilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B82-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.8 (m, 4 H) 3.7 (s, 3 H) 4.3 (s, 3 H) 4.6 (m, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 8.3 (s, 1 H);

8-[(4-Aminobenzil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B83-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.7 (m, 2 H) 2.9 (t, J 7.7 Hz, 2 H) 4.3 (s, 3 H) 4.4 (d, J 6.1 Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.5 (d, J8.4 Hz, 2 H) 7.0 (d, J8.3 Hz, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 8.2 (s, 1 H);

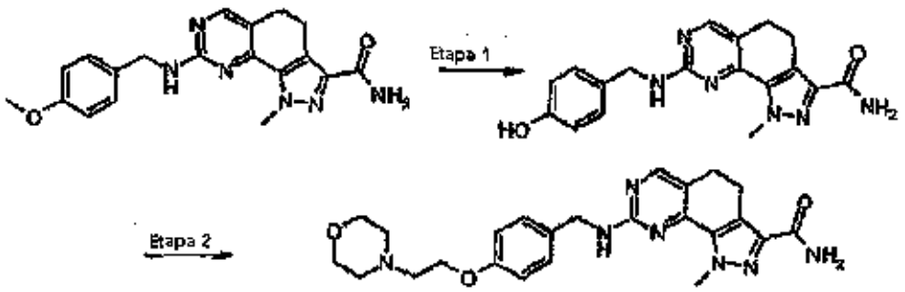
8-[(4-Fluorobenzil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

288
~~975~~
974

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (t, J=7.74 Hz, 2 H) 2.94 (t, J=7.56 Hz, 2 H) 4.18 (s, 3 H) 4.52 (d, J=6.22 Hz, 2 H) 7.13 (t, J=8.90 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.38 (dd, J=8.66, 5.61 Hz, 2 H) 7.42 (t, 1 H) 7.71 (t, J=5.97 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H).

Ejemplo 48

8-{[4-(2-morfolinoetoxi)benzil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-



pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B84-X00-M00(C01)-D03]

Etapa 1. **8-[(4-Hidroxibenzil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-**$^{\text{Etapa 2}}$**azolina-3-carboxamida** [B85-X00-M00(C01)-D03]

289
976
975

A una solución bien agitada de 8-[(4-metoxibenzil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (242 mg, 0.7 mmol) en cloroformo (30 mL) se agregó tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 5.12 mL, 5.1 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 minutos, a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Una solución de hidróxido de amonio acuoso al 10% (30 mL) se agregó gota a gota a 0°C durante un periodo de 10 minutos. Se formó un precipitado y, después de 2 horas, este se filtró y se lavó con agua y se secó a 40°C bajo vacío. Se obtuvieron 130 mg del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.8 (m, 4 H) 4.2 (s, 3 H) 4.5 (m, 2 H) 6.7 (d, J 8.65 Hz, 2 H) 7.2 (d, J 8.5 Hz, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.4 (s, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.2 (s, 1 H)

Etapa 2. 8-{[4-(2-morfolinoetoxi)benzil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B84-X00-M00(C01)-D03]

A una solución de 8-[(4-hidroxibenzil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (70 mg, 0.2 mmol) en dimetilformamida anhidro (3 mL), se agregaron clorhidrato de N-morfolinoetilcloruro (47 mg, 0.3 mmol) y carbonato de potasio en polvo (45 mg, 3.3 mmol). La mezcla se

calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (70 mL) y se extrajo con diclorometano; los extractos orgánicos se lavaron con solución salina hasta un pH neutro, luego con agua y se secaron sobre Na_2SO_4. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 96: 4) para proporcionar un sólido blanco que se cristalizó a partir de metanol, proporcionando 47.0 mg del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.5 (m, 4 H) 2.7 (t, 2 H) 2.8 (m, 4 H) 3.6 (m, 4 H) 4.0 (t, 2 H) 4.2 (s, 3 H) 4.5 (m, 2 H) 6.9 (d, J 8.42 Hz, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.25 (d, J 8.54 Hz, 2 H) 7.4 (s, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 8.2 (s, 1 H).

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

8-{[3-(2-morfolinoetoxi)-5-trifluorometil]fenilamino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

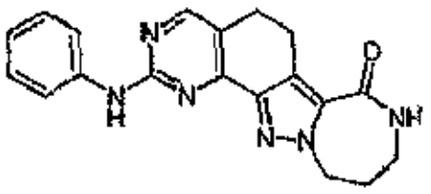
[B119-X00-M00(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.47-2.56 (m, 4 H) 2.73 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 2.85 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 3.01 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 3.57-3.64 (m, 4 H) 4.17 (t, J=5.49 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.86 (t, J=1.83 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.61

(t, J=2.32 Hz, 1 H) 7ß0 (t, J=1.46 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.85 (s, 1 H).

Ejemplo 49

2-anilino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino [1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B04-X00-M06]



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



1 g (4.2 mmol) de (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo se disolvieron en 10 mL de etanol, 0.21 mL de hidrato de hidrazina se agregaron y la solución se agitó a reflujo durante un día. El disolvente luego se evaporó y el residuo se redisolvió con diclorometano. La capa

orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El crudo se trituró con dietil éter y se filtró para dar (70 % de producto) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (t, J 6.83 Hz 3 H) 2.25-3-27 (3m, 6 H) 4.18 (q, J 6.83 Hz, 2 H) 8.45 (bs, 1 H).

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 1.42 (s, 6 H) 1.90-2.02 (m, 2 H) 2.55-2.63 (m, 2 H) 4.33 (q, J=6.95 Hz, 2 H) 14.34 (s, 1 H).

<u>Etapa 2.</u> **7-oxo-1(y 2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo**



295
982
981

1.20 g (4.8 mmol) de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo se disolvieron en 40 mL de diclorometano y 0.76 mL de trietilamina y 1.47 g (5.3 mmol) de cloruro de trifenilmetilo se agregaron. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego la solución se diluyó con diclorometano adicional y se lavó con agua. La capa orgánica se trató con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta secado. El producto, como una mezcla de regioisómeros, finalmente se obtuvo mediante cristalización a partir de dietil éter (80 % de producto).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (t, 3 H) 1.94-2.98 (3m, 6 H) 4.25 (q, 2 H) 6.85-7.36 (2m, 15 H).

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.45 (s, 6 H) 1.79-1.88 (m, 2 H) 2.18-2.26 (m, 2 H) 4.27 (q, J=7.15 Hz, 2 H) 6.84-7.01 (m, 6 H) 7.14-7.33 (m, 9 H);

2-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

296
~~983~~
982

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.27 (s, 6 H) 1.92-1.99 (m, 2 H) 2.56-2.63 (m, 2 H) 3.44 (q, J=7,15Hz, 2H) 6.99-7.05 (m, 6 H) 7.31-7.37 (m, 9 H).

Etapa 3. **-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo**



3.0 g (6.6 mmol) de 7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo se disolvieron en 20 mL de dimetilformamida y se agregaron 3.2 mL (13.2 mmol) de diterebutilacetato de dimetilformamida. La solución se calentó a 65°C bajo agitación durante un día y luego se evaporó hasta secado. El producto se obtuvo mediante cristalización a partir de una mezcla de dietil éter/acetato de etilo (90 % de producto).

297
984
983

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 y 0.79 (2t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.70-2.90 (2t, J6.71 Hz, 6 H) 2.94 y 2.99 (2m, 6 H) 4.21 (q, J7.07 Hz, 2 H) 6.90-7.30 (m, 15 H).

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

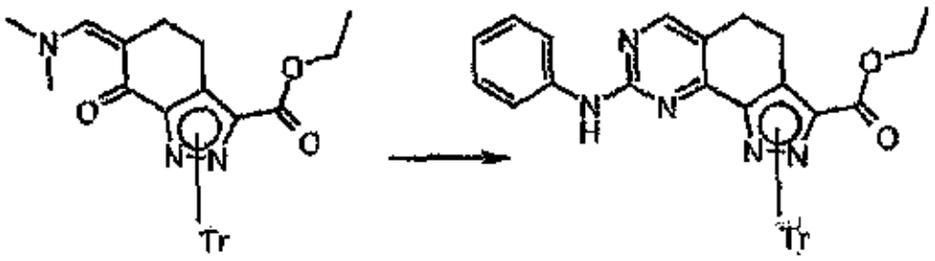
6-[(dimetilamino)metileno]-1-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.36 (s, 6 H) 2.66 (s, 2 H) 2.98 (s, 6 H) 4.25 (q, J=7.15 Hz, 2 H) 6.96 (t, 7 H) 7.15-7.29 (m, 9 H);

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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (t, J=7.19 Hz, 3 H) 1.19 (s, 6 H) 2.78 (s, 2 H) 3.11 (s, 6 H) 3.42 (q, J=7.23 Hz, 2 H) 6.97-7.09 (m, 6 H) 7.30-7.37 (m, 9 H) 7.48 (s, 1 H).

Etapa 4. **8-anilino-1(y 2)-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo**



A una solución de 636 mg de 6-[(dimetilamino) metilene]-7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (1.18 mmol) y 440 mg (1.18 mmol) de carbonato de fenilguanidina en 100 mL de etanol absoluto, se agregaron 0.5 mL de diazabiciclounde ceno. La mezcla se agitó a reflujo durante 48 horas y luego el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluente ciclohexano/acetato de etilo 8/2) para dar 240 mg del compuesto del título (35% de producto).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81 (t, J 7.20 Hz, 3 H) 2.80-2.95 (m, 4 H) 3.58 (q, J7.20 Hz, 2 H) 6.85-7.80 (5m, 20H) 8.38 (bs, 1 H) 9.49 (bs, 1 H).

De acuerdo con el mismo método pero empleando los derivados de guanidina adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-1(y 2)-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1(y 2)-tritil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1(y 2)-tritil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etilo

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

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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (t, J 7.20 Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 2.20 (s, 3 H) 2.43 (m, 4 H) 2.56 (m, 2 H) 2.99 (m, 4 H) 4.24 (q, J 7.20 Hz, 2 H) 6.61 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 6.92-7.37 (m, 17 H) 8.07 (bs, 1 H);

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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, J7.20 Hz, 3 H) 1.17 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.46 (m, 4 H) 2.71 (m, 2 H) 3.04 (m, 4

H) 3.40 (q, J 7.20 Hz, 2 H) 6.80 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 6.96-7.43 (m, 15 H) 7.60 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 8.31 (bs, 1 H) 9.31 (bs, 1 H);

8-anilino-1(y 2)-tritil-4,4 dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo; 8-amino-1-tritil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 2.52 (s, 2 H) 4.27 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 7.03-7.09 (m, 6 H) 7.16-7.34 (m, 9 H) 7.93 (s, 1 H);

8-amino-2-tritil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.16 (s, 6 H) 2.63 (s, 2 H) 3.46 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.47 (s, 2 H) 7.09-7.16 (m, 6 H) 7.24-7.41 (m, 9 H) 8.14 (s, 1 H).

Etapa 5. **8-anilino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M00(C00)-P01]**



1.50 g (2.6 mmol) de 8-anilino-1(2)-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo se disolvieron en 50 mL de diclorometano y se agregaron 5 mL de ácido trifluoroacético. La solución se agitó durante la noche y el disolvente se removió en vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica luego se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó hasta secado. Mediante cristalización a partir de diisopropil éter se ontuvieron 0.70 mg del compuesto del título (80 % de producto).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, 3 H, J 7.07 Hz) 3.05-3.28 (2m, 4 H) 4.18 (q, 2 H, J 7.07 Hz) 6.83-7.63 (3m, 5 H) 8.31 (bs, 1 H) 9.10 (m, 2 H).

De acuerdo con el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

3024
991
990

8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B12-X00-M00(C00)-D01]

8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B13-X00-M00(C00)-D01]

8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2 H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M00(C00)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (t, J7.20 Hz, 3H) 2.30 (s, 3 H) 2.50-2.60 (m, 4 H) 2.86 (m, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.33 (q, J 7.20 Hz, 2 H) 6.90 (d, J=8.90 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.90 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1H) 9.27 (bs, 1H) 14.22 (bs, 1 H)

8-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h}quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M00(C00)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, 3 H, J 7.2 Hz) 2.78 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.31 (q, 2 H, J 7.2 Hz) 6.64 (m, 2 H) 8.19 (bs, 1 H);

305
992
991

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolinie-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M03(C00)-D01]

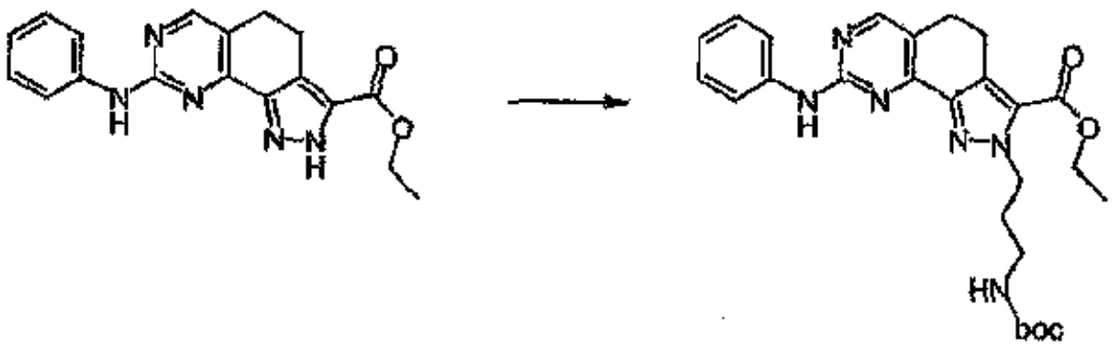
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (t J 7.20 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 2.40-2.50 (m, 4 H) 2.73 (m, 2 H) 3.07 (m, 4 H) 4.35 (q, J 7.20 Hz, 2 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.70 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.33 (bs, 1 H) 9.30 (bs, 1 H) 14.13 (bs, 1 H);

8-amino-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-H]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M03(C00)-D01]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (m, 9 H) 2.66 (s, 2 H) 4.22-4.42 (m, 2 H) 6.36 (d, 2 H) 8.19 (d, 1 H) 14.11 (d, 1 H);

8-anilino-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M03(C00)-D01].

<u>Etapa 6.</u> **8-anilino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo**



500 mg de 8-anilino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (1.5 mmol) se disolvieron en 10 mL de dimetilformamida seca y se agregaron 1.63 mL de terc-butóxido de litio al 1M en tetrahidrofurano a la solución enfriada. Después de 30 minutos bajo agitación a 0°C una solución de 432 mg de bromuro de terc-butoxicarbonilaminopropilo en 8 mL de tetrahidrofurano seco se agregaron gota a gota. Después de una noche a temperatura ambiente la mezcla se vertió en una solución de NaH_2PO_4 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica luego se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó, dando un aceite que se trató de acuerdo con la siguiente Etapa 7, sin ninguna purificación adicional.

Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos:

308
995
794

2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometilfenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-amino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-amino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-anilino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo.

Siguiendo el método anterior, pero empleando bromuro de terc-butoxicarbonilaminoetilo, se prepararon los siguientes compuestos:

309
994
995

8-anilino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-amino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 9H) 1.36 (t, 3 H, J 7.2 Hz) 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.33 (q, 2 H, J 7.2 Hz) 4.57 (t, 2 H) 6.50 (m, 2 H) 6.87 (t, 1 H) 8.15 (bs, 1 H);

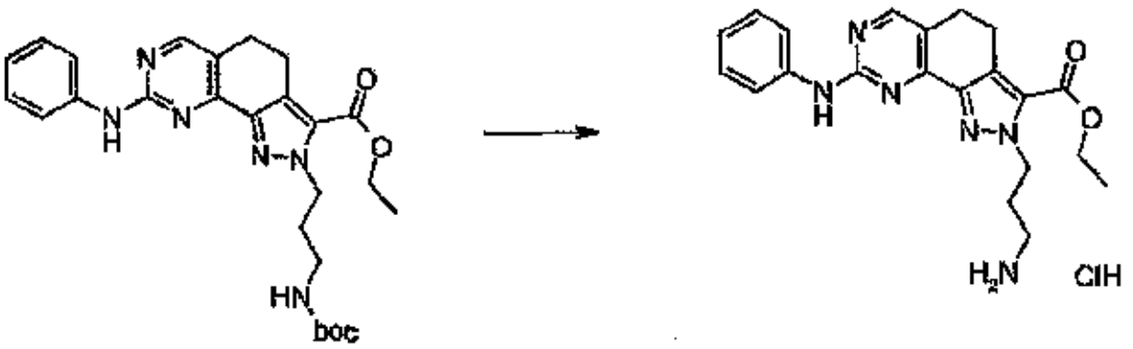
8-amino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

310
~~499~~
996

8-anilino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo.

Etapa 7. Clorhidrato de 2-(3-aminopropil)-8-anilino-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M04(C13)-D01]



El crudo de la Etapa 6 anterior se disolvió en 20 mL de dioxano y se agregaron 8 mL de HCl al 37%. Después de 6 horas bajo agitación a temperatura ambiente el disolvente se removió en vacío, y el residuo se trituró con etanol y el producto se recolectó mediante filtración (80 % de producto).

Al trabajar de acuerdo con el método anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

B04-X00-M04(C12)-D01

B00-X00-M04(C12)-D01

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (t, 3 H, J 7.2 Hz) 2.85 (m, 2 H) 3.02 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 4.37 (q. 2 H, J 7.2 Hz) 4.84 (t, 2 H) 7.47 (m, 1 H) 8.08 (m, 3 H) *8.29 (s, 1 H)*;

B12-X00-M04(C12)-D01

B13-X00-M04(C12)-D01

B10-X00-M04(C12)-D01

B12-X00-M04(C13)-D01

B13-X00-M04(C13)-D01

B10-X00-M04(C13)-D01

Clorhidrato de 8-amino-2-(3-aminopropil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B00-X00-M04(C13)-D01;

Clorhidrato de 8-amino-2-(3-aminopropil)-4, 4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B00-X00-M09(C13)-D01;

Clorhidrato de 2-(3-aminopropil)-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B10-X00-M09(C13)-D01;

Clorhidrato 8-anilino-2-(3-aminopropil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B04-X00-M09(C13)-D01;

3/12

999

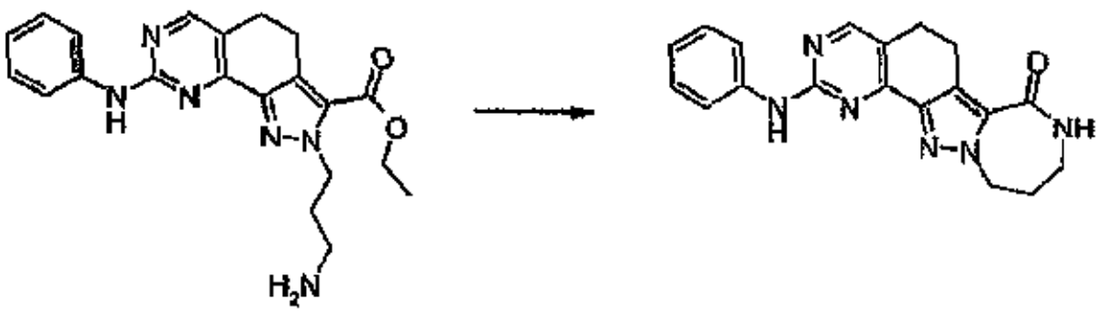
998

Clorhidrato de 8-amino-2-(3-aminoetil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B00-X00-M09 (C12)-D01;

Clorhidrato de 2-(3-aminoetil)-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B10-X00-M09(C12)-D01;

Clorhidrato de 8-anilino-2-(3-aminoetil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B04-X00-M09 (C12)-D01.

Etapa 8. **2-anilino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino [1',2':1,5] pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona** [B04-X00-M06]



185 mg (0.43 mmol) de clorhidrato de 2-(3-aminopropil)-8-anilino-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo se disolvieron en 10 mL de metanol y se agregaron 400 mg de carbonato de cesio. Después de 3 horas bajo agitación a temperatura ambiente el disolvente se removió a presión reducida. Luego se agregó agua al residuo y

el sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y acetona para dar 100 mg (70% de producto) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (ddd, J 13.02, 6.65, 6.55 Hz, 2 H) 2.88 (m, 4 H) 3.21 (q, J5.89 Hz, 2 H) 4.50 (t, J6.77 Hz, 2 H) 6.93 (t, J7.32 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J 8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.85 (d, J7.68 Hz, 2 H) 8.27 (t, J 5.18 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.62 (s, 1 H).

Al trabajar de acuerdo con este método se prepararon los siguientes compuestos:

2-anilino-5,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B04-X00-M05]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.92 (m, 4 H) 3.65 (m, 2 H) 4.41 (m, 2 H) 6.93 (m, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.85 (m, 2 H) 8.26 (m, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.61 (s, 1 H);

2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B12-X00-M05]

3/4
1001
1000

2-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B13-X00-M05]

2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B10-X00-M05]

2-amino-5,6,9,10-tetrahidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B00-X00-M05]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (t, J=7.56 Hz, 2 H) 2.88-2.98 (m, 2 H) 3.60-3.68 (m, 2 H) 4.29-4.42 (m, 2 H) 6.48 (s, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21-8.32 (m, 1 H);

2-amino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B00-X00-M06]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (ddd, J 13.02, 6.65, 6.55 Hz, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.92 (m, 2 H) 3.21 (q, J5.89 Hz, 2 H) 4.50 (t, J6.77 Hz, 2 H) 6.48 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 8.23 (m, 1 H);

2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B12-X00-M06]

315
1002
1001

2-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B13-X00-M06]

2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B10-X00-M06]

2-amino-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B00-X00-M07];

2-anilino-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B04-X00-M07];

2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B10-X00-M07]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.92 (m, 2 H) 3.07 (m, 4 H) 3.65 (m, 2 H) 4.41 (m, 2 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.23 (m, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H);

2-amino-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-pentahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B00-X00-M08];

2-anilino-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-pentahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B04-X00-M08];

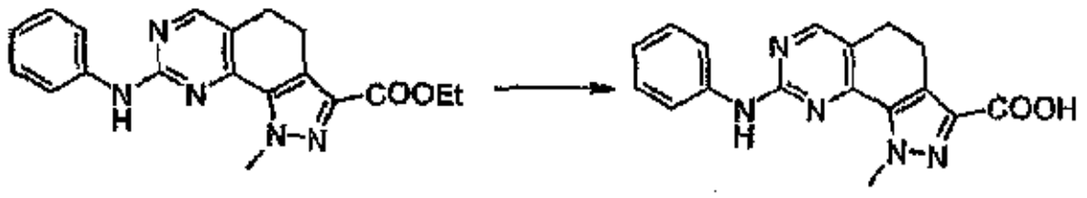
3/6
~~1003~~
1002

2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-pentahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazolo[4,3-h]quinazolin-7-ona [B10-X00-M08]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.18 (ddd, J 13.02, 6.65, 6.55 Hz, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.92 (m, 2 H) 3.07 (m, 4 H) 3.21 (q, J5.89 Hz, 2 H) 4.50 (t, J 6.77 Hz, 2 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.27 (m, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H).

Ejemplo 50

Ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B04-X00-M00(C01)-D02]



0.63 g (1.80 mmol) de 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo se disolvieron en 100 mL de una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua 8/1/1 y se agregaron 0.19 g (4,53 mmol) de hidrato de hidróxido de litio. La solución se agitó a 60°C durante 1.5 horas. La mezcla luego se enfrió a

317
1004
1003

temperatura ambiente y se agregó HCl al 1N hasta pH neutro. Se agregó agua y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración (87% de producto).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.85 (t, J7.74 Hz, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 6.98 (tt, J 7.35, 1.07 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J 8.47, 7.50 Hz, 2 H) 7.72 (dd, J 8.60, 0.91 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H) 12.68 (s, 1 H)

Al trabajar de acuerdo con el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

B00-X00-M00(C01)-D02

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.48 y 3.64 (2t, J7.25 Hz, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 8.04 (bs, 2 H) 8.46 (bs, 1 H);

B09-X00-M00(C03)-D02

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 Hz) 6.49 (m, 1 H) 7.07 (m, 2 H) 7.94 (bs, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 9.35 (bs, 1 H);

B09-X00-M04(C03)-D02

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 (s, 9H) 1.62 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 3.13 (m, 4 H) 4.86 (m, 2 H) 6.58 (m, 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.20 (bs, 1 H);

3/8
~~1005~~
1004

B10-X00-M00(C01)-D02

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 2.74 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 6.93 (m, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 9.28 (bs, 1 H);

B103-X00-M00(C01)-D02

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (m, 4 H) 2.83 (m, 5 H) 2.97 (t, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.02 (m, 2 H) 7.61 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H);

B09-X00-M00(C01)-D02

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.81 (m, 5 H) 2.93 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.71 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 6.64 (m, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H);

B04-X04-M00(C01)-D02

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.89 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 7.51 (m, 3 H) 7.67 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 12.81 (bs, 1 H);

B05-X06-M00(C01)-D02

319
1006
1005

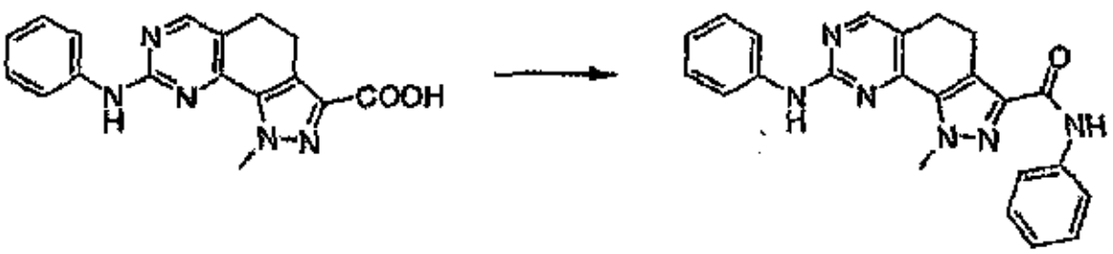
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.92 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 4.23 (s, 2 H) 4.26 (s, 3 H) 7.23 (m, 1 H) 7.32 (m, 2 Et) 7.36 (m, 2 H) 8.65 (s, 1 H) 12.82 (bs, 1 H);

B10-X00-M04(C15)-D02

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 (m, 5 H) 2.89 (m, 2 H) 3.04 (m, 4 H) 3.33 (m, 4 H) 6.31 (s, 2 H) 6.78 (d, 2 H) 7.39 (m, 3 H) 7.47 (m, 2 H) 7.63 (m, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 13.55 (s, 1H).

Ejemplo 51

8-anilino-1-metil-N-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D20]



45 mg (0.14 mmol) de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico se disolvieron en 7 mL de dimetilformamida y 145.6 mg (0.28 mmol) de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyBOP); 0.12 mL (0.70 mmol) de amina

320

~~1007~~
1006

de N,N-diisopropil-N-etilo y 0.08 mL (0.70 mmol) de anilina se agregaron. Después de 6 horas el disolvente se removió, el residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta secado. El producto se cristalizó a partir de metanol (60% de producto).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.88 (m, 2 H) 3.07 (m, 2 H) 4.43 (s, 3 H,) 6.97-7.85 (6m, 10H) 8.45 (s, 1 en 9.55 (s, 1 H) 10.09 (s, 1 H).

Al trabajar análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XIII

B04-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.72 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.79 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.97 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (t, *J*=7.38 Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.68 (d, *J*=7.56 Hz, 2 H) 8.06 (q, *J*=4.35 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (m, 4 H) 2.83 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.49 (t, *J* 6.77 Hz, 2 H) 3.83 (t, *J* 6.58 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.97 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, *J* 7.44 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 4.43 (d, *J* 6.34 Hz, 2 H) 6.97 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (m, 7 H) 7.72 (d, *J* 7.5 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.71 (t, *J* 6.4 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)

321
~~1008~~
1007

B04-X00-M00(C01)-D10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65-3.5 (m, 15 H) 4.35 (s, 3 H) 6.98 (t, *J* 7.4 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J* 8.29, 7.56 Hz, 2 H) H) 7.73 (d, *J* 7.5 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88 (d, *J* 6.71 Hz, 6 H) 1.86 (m, 1 H) 2.83 (dd, *J* 8.05, 7.19 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J* 7.74 Hz, 2 H) 3.07 (t, *J* 6.58 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 6.97 (tt, *J* 7.32, 1.10 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.47, 7.50 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.09 (t, *J* 6.16 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.43 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 6.98 (m, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.41, 7.44 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 7.99 (t, *J* 5.49 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (m, 6 H) 1.83 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 2.9-3.5 (m, 8 H) 4.36 (s, 3 H) 6.97 (m, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.09 (t, *J* 6.16 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (m, 4 H) 1.70 (m, 2 H) 1.85 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 3.0 (m, 2 H) 4.21 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 6.97 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, *J* 7.44 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (s, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.06 (m, 8 H) 4.42 (s, 3 H) 6.75 (m, 1 H) 6.99 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.20 (t, *J* 8.05 Hz, 1 H) 7.32 (m, 3 H) 7.55 (bs, 1 H) 7.72 (dd, *J* 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 8.45(s, 1 H) 9.55 (s, 1 H) 9.91 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.84 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (d, *J* 6.10 Hz, 2 H) 6.25 (dd, *J* 3.17, 0.85 Hz, 1 H) 6.40 (dd, *J* 3.17, 1.83 Hz, 1 H) 6.97 (m, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.54, 7.44 Hz, 2 H) 7.57 (dd, *J* 1.83, 0.85 Hz, 1 H) 7.72 (dd, *J* 8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.54 (t, *J* 6.04 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.7 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.2-3.7 (m, 12 H) 4.35 (s, 3 H) 6.98 (m, 1 H) 7.32 (dd, *J* 8.54, 7.44 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.38 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D04]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (d, *J*=10.73 Hz, 2 H) 2.11 - 2.31 (m, 4 H) 2.70 (t, *J*=7.93 Hz, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.86 - 3.02 (m, *J*=7.56, 7.56 Hz, 4 H) 3.55 (s, 2 H) 5.50 - 5.62 (m, 1 H) 6.51 (s, 2 H) 7.19 - 7.39 (m, 5 H) 7.93 - 8.04 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C01)-D18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (m, 2 H) 3.03

322
~~1009~~
1008

	(m, 2 H) 4.40 (s, 3 H) 6.61 (bs, 2 H) 7.18 (m, 1 H) 7.87 (m, 1 H) 8.18 (m, 1 H) 8.22 (m, 1 H) 8.37 (m, 1 H) 9.46 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C01)-D27	
B04-X00-M04(C01)-D27	
B04-X00-M00(C21)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 (d, *J*=9.76 Hz, 2 H) 2.00 - 2.10 (m, 2 H) 2.13 - 2.28 (m, 2 H) 2.81 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 2.88 (d, *J*=11.22 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.51 (s, 2 H) 4.42 - 4.50 (m, *J*=6.46 Hz, 2 H) 5.49 - 5.62 (m, 1 H) 6.99 - 7.40 (m, 13 H) 7.61 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.68 (t, *J*=6.16 Hz, 1 H) 9.44 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.85 (m, 4 H) 3.01 (m, 2 H) 3.49 (m, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.97 (m, 1 H) 7.31 (m, 7 H) 7.72 (dd, *J* 8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.18 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.81 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.85 (d, *J*=4.39 Hz, 3 H) 2.94 - 3.07 (m, 4 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 3.51 (d, *J*=11.83 Hz, 2 H) 3.73 (d, *J*=13.66 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.99 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.60 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.08 (q, *J*=4.67 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.55 (m, 4 H) 2.80 (m, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 3.10 (m, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 4.44 (d, *J* 6.34 Hz, 2 H) 6.92 (d, *J* 9.02 Hz, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.32 (m, 4 H) 7.72 (d, *J* 7.5 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, *J* 6.4 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.80 (t, 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.09 (bs, 4 H), 3.34 (m, 4 H), 4.34 (s, 3 H), 4.40 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 7.15 (t, 2 H), 7.37 (t, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.74 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.80 (t, 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.09 (bs, 4 H), 3.34 (m, 4 H), 3.74, (s, 3 H), 4.33 (d+s, 5 H), 6.90 (t, 4 H), 7.25 (d, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.60 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.52 (m, 4 H), 2.80 (t, 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.09 (bs, 4 H), 4.35 (s, 3 H), 4.50 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 7.55 (m, 4 H), 7.69 (d, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.87 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.47 (m, 4 H), 2.78 (t, 2 H), 2.96 (t, 2 H), 3.08 (m, 4 H), 4.35 (s, 3 H), 5.15 (m, 1 H), 6.91 (d, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.33 (t, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 9.25 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C19)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 2.24

323
~~1010~~
1009

	(s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 3.12 (m, 4 H) 5.44 (m, 1 H) 6.95 (m, 2 H) 7.38 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 3 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.07 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.18 (m, 1 H) 7.37 (m, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (m, 1 H) 8.79 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.95 (m, 15 H) 4.33 (s, 3 H) 4.43 (d, *J*=5.97 Hz, 2 H) 6.25 (dd, *J*=3.17, 0.85 Hz, 1 H) 6.40 (dd, *J*=3.23, 1.89 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.56 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.57 (dd, *J*=1.83, 0.85 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.52 (t, *J*=6.16 Hz, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 12 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 7.99 (t, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.64 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.13 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.54 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (d, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.78 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.60 (s, 3 H) 4.32 (s, 3 H) 4.39 (d, 2 H) 5.89 (m, 1 H) 5.97 (m, 1 H) 6.64 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.26 (t, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.82 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 4.46 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.33 (d, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.52 (d, 2 H) 8.88 (t, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 7.72 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.46 (m, 1 H) 8.55 (m, 1 H) 8.83 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (m, 3 H) 2.53 (m, 4 H) 2.78 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 3.74 (m, 2 H) 4.37 (m, 3 H) 5.00 (t, 1 H) 5.03 (m, 1 H) 6.92 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.39 (m, 2 H) 7.54 (m, 2 H) 8.27 (d, 1 H) 8.34 (m, 1 H) 9.26 (m, 1 H)

324

~~1011~~

1010

B10-X00-M00(C01)-D60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.74 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 5.01 (m, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.53 (d, 2 H) 8.27 (d, *J*=8.29 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.39 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.18 (m, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.81 (t, 1 H) 9.26 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.87 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.77 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.88 (td, *J*=8.75, 6.40 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.52 (m, 10 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.08 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.16 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.66 (s, 3 H) 4.30 (d, *J*=5.97 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 5.94 (s, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.23 (t, *J*=5.97 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 4.58 (d, *J*=6.22 Hz, 2 H) 6.91 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 6.96 (dd, *J*=5.06, 3.48 Hz, 1 H) 7.01 (dd, *J*=3.41, 1.10 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=5.06, 1.28 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.74 (t, *J*=6.22 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.26 Hz, 3 H) 1.86 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.78 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.88 (m, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.83 (m, 4 H) 2.90 (m, 3 H) 3.09 (m, 4 H) 3.18 (s, 3 H) 4.30 (d, *J*=17.68 Hz, 6 H) 4.69 (s, 2 H) 4.97 (s, 2 H) 6.91 (m, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.29 (m, 5 H) 7.52 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m,

325
1011
1012

	4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.13 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.41 (d, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.51 (m, 2 H) 8.66 (d, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 6.94 (d, 2 H) 7.22 (m, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.54 (d, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 4.92 (d, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.57 (m, 6 H) 7.85 (m, 1 H) 7.96 (m, 1 H) 8.24 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.32 (d, *J*=5.85 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 5.98 (s, 2 H) 6.80 (dd, *J*=7.93, 1.59 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=2.56 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=8.05 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.63 (t, *J*=6.40 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.78 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.15 (t, *J*=8.96 Hz, 2 H) 7.46 (dd, *J*=8.54, 5.61 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.49 (d, *J*=8.41 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92 (m, 2 H) 1.18 (m, 4 H) 1.67 (m, 5 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.98 (t, 2 H) 3.08 (m, 6 H) 4.33 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.05 (t, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.33 (m, 3 H) 7.41 (m, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.79 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.53 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.47 (m, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.53 (m, 10 H) 2.80 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.10 (m, 4 H) 3.58 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.18 (m, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.26 (m, 1 H) 7.35 (m, 2 H) 7.44 (m, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H)

326
1012
1012

	3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 6.36 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.28 (m, 2 H) 7.36 (t, J=7.50 Hz, 4 H) 7.41 (m, 4 H) 7.54 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.70 (d, J=8.90 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (m, 11 H) 1.12 (d, J=6.83 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, J=7.62 Hz, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.82 (m, 1 H) 4.33 (s, 3 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.54 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=9.27 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.78 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.30 (s, 3 H) 3.60 (dd, J=9.94, 5.18 Hz, 1 H) 3.78 (dd, J=10.00, 7.93 Hz, 1 H) 4.37 (s, 3 H) 5.23 (m, 1 H) 6.92 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.30 (m, 3 H) 7.43 (m, 2 H) 7.54 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.68 (m, 6 H) 2.04 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.78 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.91 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.28 (m, 5 H) 7.42 (s, 1 H) 7.54 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.86 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.77 (m, 2 H) 2.83 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 5.20 (m, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.16 (m, 4 H) 7.53 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.14 (d, J=9.02 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.80 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.15 (t, J=8.66 Hz, 2 H) 4.33 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 4.50 (t, J=8.72 Hz, 2 H) 6.69 (d, J=8.17 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.05 (dd, J=8.11, 1.89 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.56 (t, J=6.34 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.93 (m, 4 H) 3.08 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 5.52 (q, J=8.17 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.24 (m, 4 H) 7.54 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.27 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (m, 4 H) 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 6.93 (d, 2 H) 7.16 (m, 1 H) 7.25 (m, J=10.00 Hz, 4 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.76 (t, 2 H) 2.88 (t, 2 H) 3.08 (m,

327
1014
1013

	4 H) 4.37 (s, 3 H) 6.93 (d, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.48 (m, 2 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.48 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.18 (m, 2 H) 7.31 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.68 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.34 (s, 3 H) 4.39 (d, 2 H) 6.83 (m, 1 H) 6.90 (m, 4 H) 7.24 (t, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.67 (t, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.35 (s, 3 H) 4.41 (d, 2 H) 6.92 (m, 3 H) 7.01 (m, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.38 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (t, *J*=7.56 Hz, 6 H) 2.29 (s, 3 H) 2.55 (m, 4 H) 2.56 (q, *J*=7.68 Hz, 4 H) 2.83 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.11 (m, 4 H) 4.40 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.14 (d, *J*=7.68 Hz, 2 H) 7.22 (dd, *J*=8.29, 6.83 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.73 (s, 6 H) 4.34 (s, 3 H) 4.36 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 6.38 (t, *J*=2.32 Hz, 1 H) 6.50 (d, *J*=2.19 Hz, 2 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.64 (t, *J*=6.28 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.84 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.05 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.41 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.10 (tt, *J*=7.39, 1.14 Hz, 1 H) 7.34 (dd, *J*=8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.83 (dd, *J*=8.66, 1.10 Hz, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 10 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.12 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.39 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.34 (m, 2 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.79 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.35 (m, 4 H) 3.65 (dd, 1 H) 3.90 (dd, 1 H) 4.37 (s, 3 H) 5.25 (m, 1 H) 6.92 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.29 (m, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 7.47 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.82 (d, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.81 (m, 4 H) 3.11 (m, 6 H) 3.34 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 4.52 (m, 1 H) 5.38 (m, 1 H) 5.44 (d, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.22

328
~~1015~~
1014

	(m, 3 H) 7.53 (d, 2 H) 7.70 (m, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D165	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.74 (t, 2 H) 2.87 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.35 (m, 8 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 7.52 (d, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D144	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 (s, 3 H) 2.24 (m, 7 H) 2.47 (m, 4 H) 2.78 (m, 6 H) 3.08 (m, 4 H) 3.46 (m, 2 H) 3.55 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 6.93 (d, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.35 (m, 4 H) 7.54 (d, 2 H) 8.35 (m, 2 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D164	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.55 (m, 8 H) 4.34 (s, 3 H) 6.00 (d, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.34 (m, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 7.52 (d, 2 H) 8.24 (d, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.53 (m, 4 H) 2.83 (m, 2 H) 3.00 (m, 6 H) 4.36 (s, 3 H) 4.44 (d, J=6.34 Hz, 2 H) 7.01 (dd, J=9.94, 8.96 Hz, 1 H) 7.27 (m, 5 H) 7.37 (dd, J=8.29, 2.19 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=15.36, 2.44 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.71 (t, J=6.34 Hz, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.54 (m, 4 H) 2.82 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (m, 6 H) 4.36 (s, 3 H) 4.41 (d, J=6.34 Hz, 2 H) 7.01 (dd, J=9.94, 8.96 Hz, 1 H) 7.15 (t, J=8.96 Hz, 2 H) 7.37 (m, 3 H) 7.67 (dd, J=15.43, 2.38 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.75 (t, J=6.28 Hz, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (s, 9 H) 2.71 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 6.91 (d, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.51 d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 2.71 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.42 (d, 2 H) 6.91 (d, 2 H) 7.34 (m, 5 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (s, 9 H) 2.69 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.31 (m, 2 H) 7.54 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.86 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (s, 9 H) 1.70 (s, 6 H) 2.69 (m, 4 H) 2.77 (t, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.51 (d, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 2.69

329
~~406~~
1015

	(s, 4 H) 2.79 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.86 Hz, 2 H) 3.08 (s, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.53 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.47 (d, *J*=7.19 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 2.52 (m, 4 H) 2.68 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.92 (m, 4 H) 3.07 (m, 4 H) 3.56 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.16 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.51 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 2.66 (s, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.06 (s, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.34 (s, 3 H) 4.40 (d, *J*=6.22 Hz, 2 H) 6.82 (ddd, *J*=8.20, 2.59, 0.91 Hz, 1 H) 6.90 (m, 4 H) 7.24 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.90 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.67 (t, *J*=6.34 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.80 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.34 (m, 5 H) 7.55 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.41 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.15 (m, 2 H) 7.36 (m, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.74 (t, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (d, 3 H) 2.79 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (m, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 7.33 (t, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.55 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.90 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.40 (m, 2 H) 6.94 (m, 2 H) 7.37 (m, 3 H) 7.55 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.81 (m, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (m, 3 H) 1.81 (m, 2 H) 2.78 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.88 (m, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.55 (m, 2 H) 8.34 (m, 1 H) 8.37 (d, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 (m, 2 H) 2.78 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.88 (m, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.33 (m, 5 H) 7.55 (m, 2 H) 8.34 (m, 1 H) 8.40 (m, 1 H) 9.27 (m, 1 H)

330
1016
~~1017~~
1016

B19-X00-M00(C01)-D61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (m, 3 H) 2.96 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.33 (m, 5 H) 7.55 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.27 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.91 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (m, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.18 (m, 4 H) 7.55 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.96 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.74 (m, 6 H) 4.37 (s, 3 H) 5.02 (m, 2 H) 6.93 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.39 (m, 2 H) 7.56 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.27 (d, *J*=8.29 Hz, 1 H) .35 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.01 (m, 4 H) 3.07 (s, 4 H) 3.77 (m, 4 H) 4.38 (m, 3 H) 4.46 (m, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.57 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.58 (m, 2 H) 8.88 (m, 1 H) 9.31 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.77 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 2.90 (m, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.32 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.56 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 5 H) 2.78 (m, 5 H) 3.05 (m, 4 H) 3.56 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.30 (m, 9 H) 8.34 (m, 1 H) 8.40 (m, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.87 (m, 4 H) 3.06 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.54 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.42 (m, 8 H) 7.86 (m, 1 H) 8.11 (d, 1 H) 8.35 (m, 1 H) 9.28 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (m, 4 H) 2.52 (s, 6 H) 2.87 (d, 4 H) 3.05 (s, 4 H) 3.76 (s, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 7.30 (m, 9 H) 8.35 (m, 2 H) 9.28 (m, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.82 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.13 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.36 (s, 3 H) 4.40 (d, 2 H) 6.59 (m, 1 H) 6.83 (m, 1 H) 6.90 (m, 2 H) 7.14 (m, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 8.40 (s, 1 H) 8.67 (t, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.13 (m, 4 H) 3.73 (m, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 5.00 (m, 2 H) 6.59 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.25 (m, 7 H) 8.26 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.14 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 6.59 (m, 1 H) 6.71 (m, 1 H) 7.24 (m, 7

~~331~~
1017
~~1018~~

	H) 8.40 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.83 (m, 10 H) 3.12 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 6.58 (ddd, *J*=8.14, 2.29, 0.67 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=7.99 Hz, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 8.35 (d, *J*=8.66 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.81 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 3.14 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.53 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 6.58 (dd, *J*=8.11, 2.26 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.48 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.29 (s, 3 H) 2.49 (m, 8 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 3 H) 2.97 (m, 3 H) 3.14 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.14 (m, 1 H) 6.58 (dd, *J*=8.17, 1.83 Hz, 1 H) 7.15 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 7.26 (m, 3 H) 7.33 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.83 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 7.23 (m, 3 H) 7.34 (m, 3 H) 7.65 (d, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.71 (t, 1 H) 9.50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.83 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 7.23 (d, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 7.65 (d, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.87 (t, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.79 (t, 2 H) 2.91 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 7.21 (m, 3 H) 7.32 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.41 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 7.15 (dd, 2 H) 7.23 (d, 2 H) 7.46 (dd, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.50 (d, 1 H) 9.49 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 5.52 (d, 1 H) 7.23 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 4 H) 7.46 (m, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 8.12 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (m, 4 H) 2.83 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.01 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.43 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.44 (d, *J*=6.46 Hz, 2 H) 7.25 (m, 3 H) 7.32 (m, 4 H) 7.68 (d, *J*=8.17 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.71 (t, *J*=6.28 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 10 H)

332

~~1019~~
1018

	2.81 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.59 (m, 8 H) 4.39 (s, 3 H) 5.18 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 8.40 (m, 2 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.36 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.91 (t, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 7.25 (m, 3 H) 7.32 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.37 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.54 (d, 1 H) 7.25 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 8.12 (d, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (m, 4 H) 2.37 (m, 4 H) 2.82 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.44 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 7.16 (m, 1 H) 7.24 (m, 6 H) 7.66 (d, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (m, 4 H) 2.36 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.35 (m, 6 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.35 (m, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 8.40 (m, 2 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.38 (m, 10 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.40 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 8.35 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.38 (m, 4 H) 2.92 (m, 4 H) 3.44 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.39 (m, 5 H) 6.90 (m, 4 H) 7.25 (m, 2 H) 7.57 (m, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.38 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 3.44 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.42 (s, 3 H) 5.53 (m, 1 H) 6.93 (m, 1 H) 7.47 (m, 8 H) 7.82 (m, *J*=39.51 Hz, 2 H) 8.12 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.55 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (m, 4 H) 2.38 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 3.45 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 4.42 (s, 3 H) 6.93 (m, 1 H) 7.25 (m, 7 H) 7.57 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.38 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 3.45 (m, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 3.73 (m, 2 H) 4.42 (m, 3 H) 5.00 (m, 2 H) 6.92 (m, 1 H) 7.32 (m, 6 H) 7.57 (m, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 8.27 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (m, 4 H) 2.38 (m, 4 H) 2.98 (m, 4 H) 3.44 (m, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 4.40 (s, 3 H) 6.92 (m, 1 H) 7.20 (m, 6 H) 7.58 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.20 (m, 2 H)

333
~~1020~~
1019

B105-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.52 (m, 8 H) 2.81 (m, 4 H) 3.45 (m, 2 H) 3.60 (s, 4 H) 4.42 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 6.92 (m, 1 H) 7.25 (m, 6 H) 7.57 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.34 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.40 (m, 8 H) 2.80 (t, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.40 (s, 3 H) 6.91 (m, 1 H) 7.32 (m, 4 H) 7.42 (m, 2 H) 7.55 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (m, 4 H) 2.20 (m, 3 H) 2.40 (m, 8 H) 2.82 (t, 2 H) 2.98 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 6.90 (m, 1 H) 7.25 (m, 6 H) 7.56 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 2.42 (m, 8 H) 2.82 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.41 (s, 3 H) 5.53 (d, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.46 (m, 2 H) 7.56 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 7.87 (s, 2 H) 8.12 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.54 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 2.39 (m, 8 H) 2.83 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.38 (s, 3 H) 4.41 (d, 2 H) 6.83 (m, 1 H) 6.90 (m, 3 H) 7.24 (m, 2 H) 7.56 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.68 (t, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (m, 1 H) 1.95 (m, 1 H) 2.09 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.82 (m, 5 H) 3.00 (t, 2 H) 3.34 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 4.65 (m, 1 H) 7.02 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.33 (m, 4 H) 7.62 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.67 (t, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 1.79 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.68 (m, 2 H) 2.78 (t, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.42 (m, 1 H) 6.97 (d, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.58 (d, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 (d, 3 H) 1.84 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.79 (m, 4 H) 2.96 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.43 (m, 1 H) 5.15 (m, 1 H) 6.97 (d, 2 H) 7.15 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.58 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.47 (d, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.42 (m, 2 H) 2.79 (m, 6 H) 4.36 (m, 4 H) 5.52 (d, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.56 (d, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 8.11 (d, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (m, 2 H) 2.80 (m, 4 H) 2.99 (t, 2 H) 4.35 (m, 4 H) 4.44 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.31 (m, 2

334
~~1021~~
1020

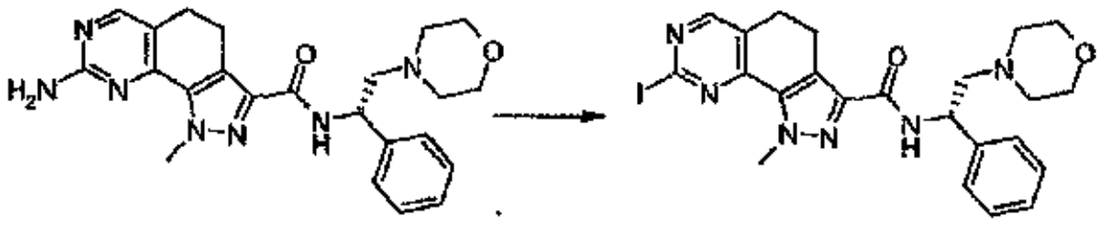
	H) 7.57 (d, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.85 (t, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (m, 4 H) 2.20 (m, 3 H) 2.37 (m, 4 H) 2.55 (m, 4 H) 2.88 (m, *J*=59.63 Hz, 6 H) 4.28 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 5.35 (none, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.31 (m, 5 H) 7.56 (m, 2 H) 8.35 (m, 2 H) 9.32 (m, 6 H)
B103-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (s, 4 H) 1.91 (m, 4 H) 2.20 (m, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.87 (m, *J*=66.33 Hz, 4 H) 3.04 (m, 2 H) 4.28 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 5.08 (m, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.38 (m, 7 H) 8.35 (m, 2 H) 9.32 (m, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.78 (m, *J*=106.57 Hz, 4 H) 2.41 (m, 7 H) 2.87 (m, *J*=68.16 Hz, 4 H) 3.73 (m, 2 H) 4.28 (m, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 5.00 (m, 2 H) 6.93 (m, 2 H) 7.32 (m, 5 H) 7.56 (m, 2 H) 8.26 (m, 1 H) 8.36 (m, 1 H) 9.32 (m, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (m, 4 H) 1.79 (m, *J*=107.43 Hz, 4 H) 2.43 (m, 7 H) 2.88 (m, *J*=66.33 Hz, 4 H) 4.29 (m, 1 H) 4.34 (m, 3 H) 6.93 (m, 2 H) 7.22 (m, 5 H) 7.56 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.86 (m, 1 H) 9.32 (m, 1 H)
B00-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 6 H) 2.71 (t, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 3.57 (m, 4 H) 4.36 (m, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.55 (s, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 8.36 (d, 1 H).
B00-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.71 (t, 2 H) 2.94 (t, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 6.56 (s, 2 H) 7.31 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.82 (t, 1 H).
B113-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.83 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 7.16 (m, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 7.71 (m, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.87 (t, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B112-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.84 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.01 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.44 (d, *J*=6.34 Hz, 2 H) 7.26 (m, 5 H) 7.36 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.76 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 8.72 (t, *J*=6.40 Hz, 1 H) 9.68 (s, 1 H)
B04-X04-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.87 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 7.25 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.51 (m, 3 H) 7.66 (m, 2 H) 8.55 (s, 1 H)
B10-X00-M04(C15)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.85 (m, 6 H) 3.05 (m, 4 H) 3.33 (m, 5 H) 6.28 (s, 2 H) 6.80 (d, 2 H) 7.33 (s, 2 H) 7.47 (m, 7 H) 7.63 (d, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B09-X00-M04(C03)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79 (m, 9 H) 1.64 (t, 2 H) 2.86 (m, 15 H) 4.84 (t, 2 H) 6.67 (m, 1 H) 7.21

335
1022
1021

	(m, 3 H) 7.39 (s, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C14)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (t, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.61 (q, 2 H) 2.84 (t, 2 H) 3.03 (m, 6 H) 6.16 (s, 2 H) 6.75 (d, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.29 (br. s, 2 H) 7.36 (d, 2 H) 7.45 (br. s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C14)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (t, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.46 (m, 4 H) 2.60 (q, 2 H) 2.85 (t, 2 H) 3.02 (m, 6 H) 4.41 (d, 2 H) 6.18 (s, 2 H) 6.74 (d, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.31 (m, 4 H) 7.37 (d, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.23 (s, 3 H) 6.96 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H)
B36-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 4.28 (s, 3 H) 5.95 (s, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 7.06 (dd, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)

Ejemplo 52

8-yodo-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



A una suspensión caliente y bien agitada de 8-amino-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (3 g, 6.92 mmol) en

336
1023
1022

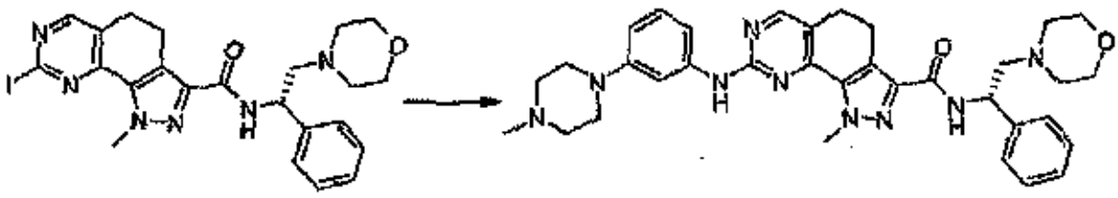
dimetoxietano (240 mL), mantenida en una atmósfera inerte de argón, se agregaron en secuencia yoduro de cesio (2.16 g, 8.3 mmol), yoduro bisublimado (870 mg, 3.46 mmol), yoduro de cobre (460 mg, 2.42 mmol) y nitrito de isopentilo (1.71 mL, 1.5 g, 12.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 65-70°C durante 18 horas. Después de enfriamiento en un baño de agua con hielo, el sólido se filtró y el filtrado se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con hidróxido de amonio al 30% (50 mL), tiosulfato de sodio (100 mL), solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 95:59) y se aisló 1.48 g del compuesto del título (40% de producto).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 6 H) 2.89 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.22 (m, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 8.47 (s, 1 H)

Ejemplo 53

1-metil-8-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B09-X00-M00(C01)-D38]

337
1024
1023



Acetato de paladio [$Pd(OAc)_2$] (10 mg, 0.022 mmol, 10%), (±)-BINAP (14 mg, 0.022 mmol, 10%) y dimetilformamida (4 mL) se cargaron en un frasco de fondo redondo lavado con argón. La mezcla se agitó bajo argón durante 30 minutos. Luego se agregaron, 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina (84 mg, 0.44 mmol), 8-yodo-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (120 mg, 0.22 mmol), carbonato de potasio (670 mg, 4.85 mmol) y dimetilformamida (1. 5 mL). La mezcla resultante se calentó a 80°C en un baño de aceite bajo argón con buena agitación durante 1.5 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió bajo vacío, el crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 95:5) para producir 40 mg (30% de producto) del compuesto del título.

338
~~1025~~
1024

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.80 (t, 2 H) 2.94 (m, 4 H) 3.13 (m, 4H) 3.56 (m, 4H) 4.39 (s, 3H) 5.16 (m, 1 H) 6.59 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 8.39 (m, 2 H) 9.33 (s, 1 H).

Al trabajar análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XIV

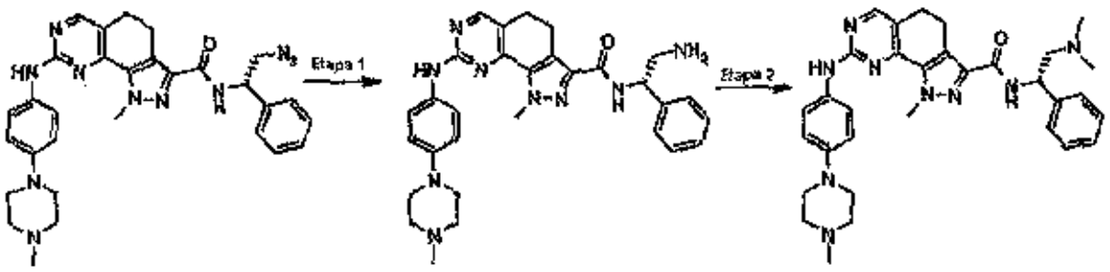
B107-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 6 H) 2.80 (t, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.57 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.18 (m, 1 H) 6.60 (m, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 7.42 (m, 6 H) 8.40 (m, 2 H) 9.35 (s, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 10 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.34 (m, 10 H) 4.41 (s, 3 H)

339
1026
1025

	5.17 (m, 1 H) 6.93 (m, 1 H) 7.34 (m, 4 H) 7.42 (m, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 8.41 (m, 2 H) 9.54 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.21 (m, 5 H) 2.52 (m, 4 H) 2.65 (m, 2 H) 2.79 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.56 (m, 4 H) 4.29 (m, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.56 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 9.32 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.80 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.33 (m, 6 H) 3.56 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.23 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.65 (d, 2 H) 8.40 (m, 2 H) 9.50 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 2.42 (m, 13 H) 2.81 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 2.95 (m, 3 H) 3.44 (s, 2 H) 3.57 (m, 4 H) 4.41 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 6.90 (d, J=7.56 Hz, 1 H) 7.24 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 7.33 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.57 (dd, J=8.29, 0.98 Hz, 1 H) 7.76 (t, J=1.95 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=7.68 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B110-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (m, 6 H) 2.73 (m, 16 H) 3.57 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.33 (t, J=7.56 Hz, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.70 (s, 2 H) 8.42 (m, 2 H) 9.55 (s, 1 H)
B106-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.52 (m, 7 H) 2.81 (m, 8 H) 3.56 (m, 4 H) 4.41 (m, 4 H) 5.17 (m, 1 H) 6.60 (m, 1 H) 7.26 (m, 5 H) 7.44 (m, 3 H) 8.42 (m, 2 H) 9.50 (s, 1 H)
B111-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (t, J=7.19 Hz, 3 H) 2.46 (m, 5 H) 2.80 (t, J=7.74 Hz, 2 H) 2.93 (m, 3 H) 3.56 (q, 4 H) 4.03 (q, J=7.19 Hz, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 5.16 (m, 1 H) 6.20 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.24 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 7.33 (t, J=7.44 Hz, 2 H) 7.42 (m, 3 H) 8.36 (s, 1 H) 8.41 (d, J=6.95 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H)

Ejemplo 54

340
1026



Etapa 1. **N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-1-metil-8-{4-[4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida** [B10-X00-M00(C01)-D71]

A una solución de 129 mg (0.228 mmol) de N-[(1S)-2-azido-1-feniletil]-1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en 16 mL de metanol, se disolvieron 65 mg (1.2 mmol) de NH_4Cl en 3.2 mL de agua y se agregaron 39 mg de hierro (0.7 mmol) y la mezcla se refluyó durante la noche. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtro. Después de la remoción del metanol, Na_2CO_3 sólido se agregó por porciones a la fase acuosa hasta obtener un pH de 10 y el producto luego se extrajo con diclorometano. La cromatografía flash del crudo (eluente diclorometano/metanol 95/5) produjo 94 mg del compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.78 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.96 (m, 3 H) 3.08 (m, 5 H) 4.37 (s,

341
1028
1027

3 H) 5.01 (m, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.31 (m, 5 H) 7.54 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.54 (d, J=8.17 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H).

Al trabajar de acuerdo con el método anterior se preparó el siguiente compuesto:

B10-X00-M03(C01)-D71

^{1}R NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.45-2.49 (m, 4 H) 2.62-2.72 (m, 2 H) 2.90-3.05 (m, 2 H) 3.06-3.10 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.01 (td, J=8.20, 5.67 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.24-7.29 (m, 1 H) 7.33-7.38 (m, 2 H) 7.38-7.41 (m, 2 H) 7.53 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.65 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H).

Etapa 2. **N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida** [B10-X00-M00(C01)-D72]

A una solución de 50 mg (0.091 mmol) de N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida en metanol (5 mL), se agregaron 0.027 mL de formaldehido (solución acuosa al 40% 0.364 mmol) y ácido acético (0.02

342
1029
1028

mL). Después de 30 minutos, se agregaron 77 mg (0.364 mmol) de sodiotriacetoxiborohidruro y la mezcla se agitó durante 5 horas. El disolvente se removió bajo vacío, el crudo se disolvió en agua y se agregó Na_2CO_3 por porciones hasta un pH básico. El producto se extrajo con diclorometano como un compuesto solo (34 mg, 66 % de producto).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 9 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.34 (m, 2 H) 9.26 (s, 1 H).

Al trabajar análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-N-{(1S)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1-feniletil}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00(C01)-D145]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 (m, 4 H) 2.73 (m, 24 H) 4.39 (s, 3 H) 5.34 (m, 1 H) 6.99 (d, 2 H) 7.30 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.57 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 9.33 (bs, 1 H).

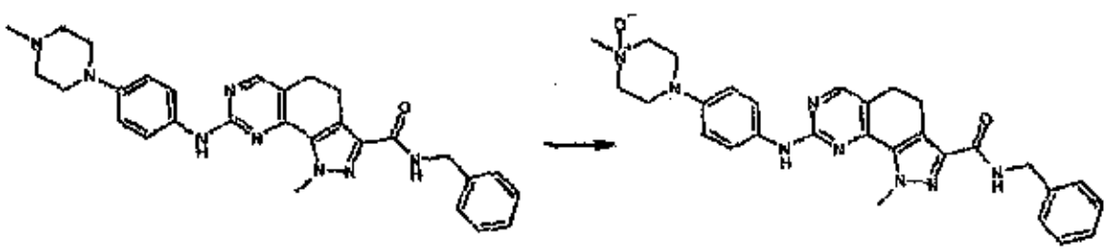
343
1030
1029

B10-X00-M03(C01)-D72

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ *ppm* 1.21 (*s*, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 2.24 (s, 6 H) 2.25 (s, 3H) 2.49 (m, 4 H) 2.67 (*m*, 2 H) 2.80 (m, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 5.12 (td, *J*=8.20, 5.67 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.45 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)

Ejemplo 55

N-benzil-1-metil-8-[4-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



A una solución de 39.4 mg (0.0774 mmol) de N-benzil-1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida, se agregaron 17.4 mg (0.0774 mg) de ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos se agregó una solución acuosa de $NaHCO_3$ y el disolvente se

344
1031
1030

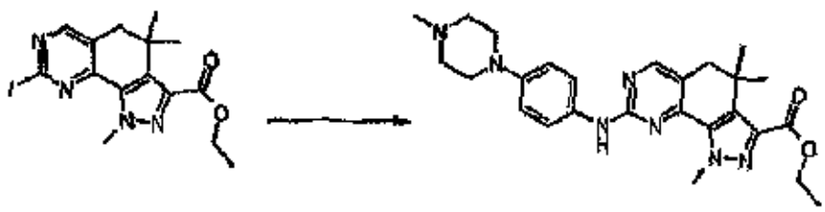
removió. El tratamiento con metanol y la filtración proporcionó 26.6 mg del compuesto del título (66 % de producto).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.81 (t, J=7.74 Hz, 2 H) 3.00 (t, J=7.62 Hz, 2 H) 3.37 (m, 8 H) 3.15 (s, 3 H) 4.34 (s, 3 H) 4.43 (d, J=6.34 Hz, 2 H) 6.98 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 4 H) 7.57 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.70 (t, J=6.34 Hz, 1 H) 9.30 (s, 1 H).

Ejemplo 56

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

[B10-X00-M03(C01)-D01]



$Pd(OAc)_2$ (762.34 mg, 3.395 mmol), (±)-BINAP (2.145 g, 3.395 mmol) y dimetilformamida (250 mL) se cargaron en un frasco de fondo redondo lavado con argón. La mezcla se agitó bajo argón durante 30 minutos. Luego se agregaron 4-(4-metil-piperazin-

1-il)-fenilamina (19.493 g, 101.908 mmol), 8-yodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (14.00 g, 33.961 mmol), K_2CO_3 (60.00 g, 434.112 mmol) y dimetilformamida (250 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 80°C en un baño de aceite bajo argón con buena agitación durante 3 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró mediante filtración por succión lavandp con diclorometano y el filtrado se evaporó hasta secado. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 94:6) para producir 11,60 g (72% de producto) del compuesto del título puro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.71 (s, 2H) 3.03-3.15 (m, 4 H) 4.32 (q, J=7.07Hz, 2H) 4.33 (s, 3 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H).

Al trabajar de acuerdo con el método anterior se preparó el siguiente compuesto:

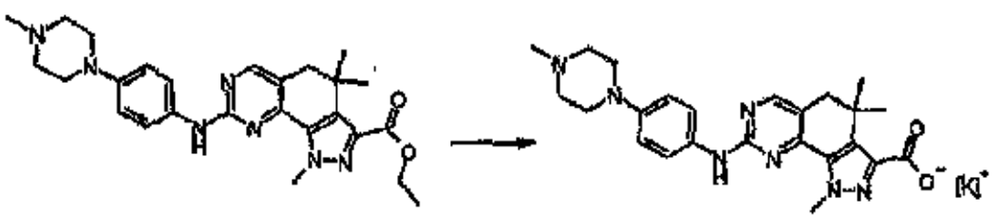
Tabla XV

346
1033
1032

B19-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 2.71 (s, 2 H) 3.01 - 3.08 (m, 4 H) 3.70 - 3.80 (m, 4 H) 4.32 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.30 (s, 1 H)

Ejemplo 57

Sal de potasio de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D02]



A una suspensión de 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (11.60 g, 24.390 mmol) en etanol anhidro (450 mL), se agregó hidróxido de potasop al 1.5M en 95% etanol (63 mL) bajo buena agitación y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento en un baño de hielo, se formó un sólido, que se filtró lavando con etanol, se secó a 40°C bajo vacío para producir 11.8 g (producción cuantitativa) del compuesto del título sólido blanco.

347
~~1034~~
1033

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.58 (s, 2 H) 3.03-3.15 (m, 4 H) 4.17 (s, 3 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.54 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H)

Al trabajar de acuerdo con el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XVI

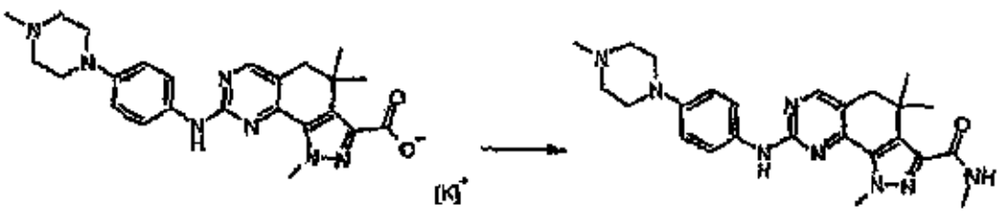
B04-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.73 (s, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.98 (tt, *J* 7.36, 1.13, 1.10 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.47, 7.38 Hz, 2 H) 7.71 (dd, *J* 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H) 12.84 (s, 1 H)
B12-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.45 (s, 4 H) 2.61 (s, 2 H) 2.84 (t, *J* 4.51 Hz, 4 H) 4.18 (s, 3 H) 7.52 (d, *J* 9.02 Hz, 1 H) 7.94 (dd, *J* 8.90, 2.44 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.63 (s, 1 H)
B13-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.61 (s, 2 H) 2.94 (t, *J* 4.51 Hz, 4 H) 4.20 (s, 3 H) 7.12 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J* 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
B00-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.51 (s, 2 H) 4.16 (s, 3 H) 6.37 (s, 2 H) 8.07 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.58 (s, 2 H) 3.01 – 3.09 (m, 4 H) 3.71 – 3.79 (m, 4 H) 4.18 (s, 3 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.57 (d, *J*=9.15

348
~~1035~~
1034

	Hz, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.76 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.96 (m, 6 H) 4.27 (s, 3 H) 6.99 (dd, *J*=10.00, 8.90 Hz, 1 H) 7.38 (ddd, *J*=8.87, 2.47, 0.85 Hz, 1 H) 7.68 (dd, *J*=15.49, 2.44 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
B13-X00-M02(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (s, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.91 (s, 2 H) 2.94 (t, *J* 4.39 Hz, 4 H) 4.25 (s, 3 H) 7.13 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J* 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H)
B12-X00-M02(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.45 (s, 4 H) 2.84 (t, *J* 4.63 Hz, 4 H) 2.91 (s, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 7.52 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.93 (dd, *J* 8.78, 2.32 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H)
B04-X00-M02(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.92 (s, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 6.98 (tt, *J* 7.33, 1.10, 1.07 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J* 8.41, 7.44 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.56 (s, 1 H) 12.80 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.89 (s, 2 H) 3.07 (m, 4 H) 4.21 (s, 3 H) 6.89 (d, *J*=9.17 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.17 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H)

Ejemplo 58

Metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D04]



349
~~1036~~
1035

A una suspensión de sal de potasio de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (9.5 g, 19.561 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano anhidro y dimetilformamida (50 mL), se agregaron en este orden metilamina 2M en tetrahidrofurano (21.12 mL, 42.24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (5.332 g, 39. 458 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (7.567 g, 39.473 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

La mezcla de reacción se vertió en agua (2.5 L) y se extrajo con diclorometano (4 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se escicieron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se removió bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente: cloruro de metileno/metanol 94:6) para producir 8.20 g (92% de producto) del compuesto del título puro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.44-2.54 (m, 4 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 3.04-3.13 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, J=4.84 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)

350
1037
1036

Al trabajar de acuerdo con el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XVII

B19-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.02 – 3.09 (m, 4 H) 3.72 – 3.79 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, *J*=4.63 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.50 – 2.57 (m, 4 H) 2.70 (s, 2 H) 3.04 – 3.13 (m, 4 H) 4.26 (d, *J*=5.85 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.94 (t, *J*=5.85 Hz, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.47 – 2.59 (m, 4 H) 2.69 (s, 2 H) 3.02 – 3.16 (m, 4 H) 3.83 (d, *J*=5.73 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.12 (t, *J*=5.67 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D162 ***Sal de tri clorhidrato***	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.70 (s, 2 H) 2.85 (d, *J*=4.63 Hz, 3 H) 2.95 – 3.05 (m, 2 H) 3.11 – 3.25 (m, 2 H) 3.52 (d, *J*=11.46 Hz, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.74 (d, *J*=13.66 Hz, 2 H) 4.00 (d, *J*=5.97 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.99 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.60 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.54 (t, *J*=6.04 Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 10.23 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (s, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.50 – 2.57 (m, 4 H) 2.71 (s, 2 H) 3.07 – 3.13 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.06 – 7.15 (m, 1 H) 7.31 – 7.40 (m, 2 H) 7.55 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.80 (dd, *J*=8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.29 (s, 1 H) 10.29 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.70 (s, 2 H) 2.84 (d, *J*=4.15 Hz, 3 H) 3.03 (t, *J*=12.56 Hz, 2 H) 3.10 – 3.25 (m, 2 H) 3.36 – 3.55 (m, 2 H)

	3.74 (d, *J*=13.05 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 4.45 (d, *J*=6.34 Hz, 2 H) 7.00 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.21 – 7.29 (m, 1 H) 7.31 – 7.36 (m, 4 H) 7.59 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.77 (t, *J*=6.34 Hz, 1 H) 9.46 (s, 1 H) 10.46 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.48 – 2.56 (m, 4 H) 2.67 (s, 2 H) 3.04 – 3.14 (m, 4 H) 3.71 (t, *J*=6.04 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.96 (t, *J*=5.61 Hz, 1 H) 5.02 (dt, *J*=7.83, 6.20 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.22 – 7.28 (m, 1 H) 7.34 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 7.38 – 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (d, *J*=8.17 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.45 - 2.54 (m, 4 H) 2.61 - 2.72 (m, 2 H) 3.07 - 3.12 (m, 4 H) 3.61 - 3.68 (m, *J*=12.44, 5.12 Hz, 1 H) 3.80 (dd, *J*=12.44, 9.51 Hz, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 5.27 (td, *J*=9.21, 5.00 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.38 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.93 (d, *J*=9.02 Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.54 Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 2.17 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 2.45 (m, 6 H) 2.65 (s, 2 H) 3.04 (m, 4 H) 4.04 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 6.90 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.49 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.91 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.93 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.32 Hz, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=9.32 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

Adelante están reportados los datos de HPLC analítico/Masa para algunos compuestos representativos de la invención.

Tabla XVIII

~~352~~
~~1039~~
1038

	M+H	TIEMPO	METODO
B10-X00-M03(C01)-D136	560.34	2.2	1
B10-X00-M03(C01)-D26	532.34	2.25	1
B10-X00-M03(C01)-D86	518.33	2.43	1
B10-X00-M03(C01)-D137	534.32	2.34	1
B10-X00-M03(C01)-D116	558.36	2.45	1
B10-X00-M03(C01)-D79	535.31	2.5	1
B10-X00-M03(C01)-D123	517.3	2.67	1
B10-X00-M03(C01)-D135	517.3	2.64	1
B10-X00-M03(C01)-D138	505.3	2.63	1
B10-X00-M03(C01)-D139	506.29	2.45	1

353
1040
1039

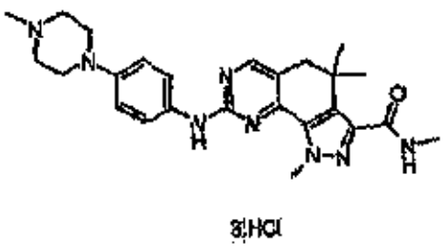
B10-X00-M03(C01)-D95	521.29	2.77	1
B10-X00-M03(C01)-D119	521.29	2.77	1
B10-X00-M03(C01)-D81	558.36	2.6	1
B10-X00-M03(C01)-D115	544.34	2.45	1
B10-X00-M03(C01)-D105	531.31	2.9	1
B10-X00-M03(C01)-D140	545.33	2.87	1
B10-X00-M03(C01)-D100	545.33	3.05	1
B10-X00-M03(C01)-D82	505.3	3.1	1
B10-X00-M03(C01)-D97	506.3	3.19	1
B10-X00-M03(C01)-D121	572.34	3.23	1
B10-X00-M03(C01)-D06	491.28	2.93	1
B10-X00-M03(C01)-D104	505.3	3.21	1
B10-X00-M03(C01)-D113	531.31	3.07	1
B10-X00-M03(C01)-D83	549.29	3.45	1
B10-X00-M03(C01)-D131	519.31	3.47	1
B10-X00-M03(C01)-D102	475.29	3.54	1
B10-X00-M03(C01)-D122	545.33	3.32	1
B10-X00-M03(C01)-D85	506.29	3.24	3
B10-X00-M03(C01)-D93	559.34	3.61	1
B10-X00-M03(C01)-D94	493.28	3.68	1
B10-X00-M03(C01)-D60	567.31	3.92	1
B10-X00-M03(C01)-D117	533.33	3.77	1
B10-X00-M03(C01)-D34	567.31	3.99	1
B10-X00-M03(C01)-D87	567.31	4.21	1
B10-X00-M03(C01)-D108	634.35	4.07	1
B10-X00-M03(C01)-D91	533.29	4.01	1
B10-X00-M03(C01)-D114	602.35	4.1	1
B10-X00-M03(C01)-D14	515.32	4.64	1
B10-X00-M03(C01)-D141	552.31	4.34	1
B10-X00-M03(C01)-D109	580.34	4.89	1
B10-X00-M03(C01)-D107	531.28	3.56	1

Ejemplo 59

Sal de tri-clorhidrato de metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-

354
1047
1040

pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D04]



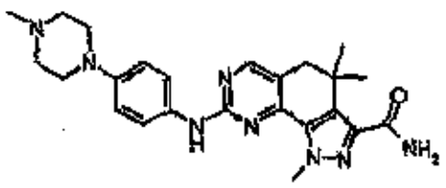
3HCl

A metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (7.00 g, 15.192 mmol) disuelto en una mezcla 1:1 de metanol/diclorometano (149 mL) se agregó ácido clorhídrico 4M en dioxano (12.12 mL, 48.48 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de remover el disolvente bajo presión reducida, el sólido rojizo se secó a 43°C bajo vacío durante 10 horas. Se obtuvieron 8.11 g del compuesto del título como un sólido rojo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.69 (s, 2 H) 2.76 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 2.85 (d, J=3.54 Hz, 3 H) 2.95-3.08 (m, 2 H) 3.10-3.26 (m, 2 H) 3.39-3.55 (m, 2 H) 3.74 (d, J=13.41 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.00 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=8.90 Hz, 2 H) 8.16 (q, J=4.51 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.44 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H)

~~855~~
~~1042~~
1041

Ejemplo 60



8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M03(C01)-D03]

A una suspensión de sal de potasio de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (185.5 mg, 0.382 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano anhidro y dimetilformamida (4.8 mL), se agregaron en ese orden N-etildiisopropilamina (0.13 mL, 0.760 mmol), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (102 mg, 0.760 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se trató con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (146 mg, 0.760 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y el precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó bajo vacío a

356
~~1043~~
1042

40°C durante 4 horas. Se obtuvieron 130 mg (76% de producto) del compuesto del título puro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.46-2.56 (m, 4 H) 2.68 (s, 2 H) 3.04-3.14 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.53 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)

Al trabajar de acuerdo con el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XIX

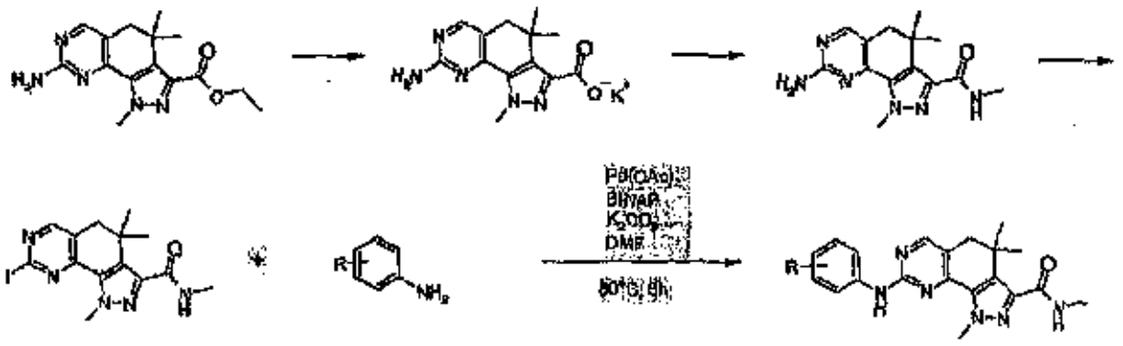
B04-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.71 (s, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.97 (tt, *J* 7.38, 1.10 Hz, 1 H) 7.31 (m, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.71 (dd, *J* 8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)

357
1044
1043

B12-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.72 (s, 2 H) 2.87 (d, *J* 4.63 Hz, 3 H) 3.35 (m, 8 H) 4.34 (s, 3 H) 7.21 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.59 (dd, *J* 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.68 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H)
B13-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.73 (s, 2 H) 2.88 (d, *J* 4.63 Hz, 3 H) 3.32 (m, 8 H) 4.32 (s, 3 H) 7.33 (s, 1 H) 7.54 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 8.01 (dd, *J* 8.72, 2.38 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 3.00 – 3.13 (m, 4 H) 3.70 – 3.80 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.51 – 7.59 (m, 3 H) 8.34 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B13-X00-M02(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (m, 6 H) 2.86 (d, *J* 4.39 Hz, 3 H) 2.95 (s, 2 H) 3.34 (m, 8 H) 4.37 (s, 3 H) 7.21 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.58 (dd, *J* 8.84, 2.50 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 9.71 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H)
B12-X00-M02(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (m, 6 H) 2.88 (d, *J* 4.39 Hz, 3 H) 2.96 (s, 2 H) 3.38 (m, 8 H) 4.35 (s, 3 H) 7.29 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.54 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 8.00 (dd, *J* 8.66, 2.32 Hz, 1 H) 8.15 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 9.89 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H)
B04-X00-M02(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (s, 6 H) 2.95 (s, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.98 (tt, *J* 7.35, 1.04, 0.98 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.35, 7.50 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.72 (dd, *J* 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.93 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.32 Hz, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=9.32 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

Ejemplo 61

358
~~1045~~
1044



Etapa 1. **Sal de potasio de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico** [B00-X00-M03(C01)-D02]

Una suspensión de 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (20.00 g, 66.368 mmol) en etanol anhidro (250 mL), se agregó hidróxido de potasio 1.5M en etanol (150 mL) bajo buena agitación y la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se formó un sólido; que se filtró lavando con etanol, se secó a 40°C bajo vacío para producir 17.34 g (84% de producto) de compuesto sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.51 (s, 2 H) 4.16 (s, 3 H) 6.37 (s, 2 H) 8.07 (s, 1 H)

359
1046
1045

Etapa 2. **Metalamida de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico** [B00-X00-M03(C01)-D04]

A una suspensión de sal de potasio de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (17.00 g, 54.594 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano anhidro y dimetilformamida (340 mL), se agregaron en ese orden metilamina 2M en tetrahidrofurano (40.80 mL, 81.60 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (8.840 g, 65.418 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiímida (EDC) (12.540 g, 65.418 mmol), y la suspensión espesa se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

La mezcla de reacción se vertió en agua (2.5 L) y se extrajo con diclorometano (4 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se removió bajo presión reducida. Se obtuvieron 17.0 g de sólido amarillento que se trituraron con dietiléter para producir 13.05 g (87% de producto) del compuesto deseado.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.60 (s, 2 H) 2.75 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 4.30 (s, 3 H) 6.55 (s, 2 H) 8.12 (q, J=4.39 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H).

360
~~1047~~
1046

Al trabajar de una manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Metilamida de ácido 8-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B00-X00-M00(C01)-D04]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.69-2.74 (m, 2 H) 2.74 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 2.94 (t, J=7.56 Hz, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.54 (s, 2 H) 7.99-8.08 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H);

8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B00-X00-M03(C01)-D03]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 2.61 (s, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 6.57 (s, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H)

Etapa 3. **Metilamida de ácido 8-yodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico**

En un frasco de fondo redondo mantenido bajo atmósfera de argón, se disolvió metilamida de ácido de etil 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (13.00 g, 45.400 mmol) en dimetoxietano anhidro

361
1048
1047

(800 mL); se agregaron en ese orden yoduro de cesio (11.795 g, 45.400 mmol), yoduro bisublimado (5.761 g, 22.698 mmol), yoduro de cobre (I) (2.594 g, 13.621 mmol), y nitrito de isoamilo (9.107 mL, 68.100 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 22 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, los materiales sólidos se removieron mediante filtración por succión, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró a 400 mL, se diluyó con diclorometano (1000 mL), se lavó con hidróxido de amonio al 30% (100 mL), tiosulfato de sodio al 5% (50 mL), agua (4 x 100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se removió bajo vacío para producir 11.00 g de aceite oscuro que se trituró con dietiléter para producir 4.300 g del compuesto del título como un sólido amarillo. La purificación de las aguas madre mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente diclorometano/metanol 97:3) produjo 2.04 g adicionales de compuesto sólido amarillento (35% de producto en general).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.76 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 2.80 (s, 2 H) 4.24 (s, 3 H) 8.16-8.25 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H)

367
1049
1048

Etapa 4. **Metilamida de ácido 8-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico** [B104-X00-M03 (C01)-D04]

$Pd(OAc)_2$ (16.34 mg, 0.0728 mmol), (±)-BINAP (45.33 mg, 0.0728 mmol) y dimetilformamida (12 mL) se cargaron en un frasco de fondo redondo lavado con argón. La mezcla se agitó bajo argón durante 30 minutos. Luego se agregaron 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (448.4 mg, 2.184 mmol), metilamida de ácido de etil 8-yodo-1, 4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (300 mg, 0.728 mmol), K_2CO_3 (1.508 g, 10.910 mmol) y dimetilformamida (10 mL). La mezcla resultante se calentó a 80°C en un baño de aceite bajo argón con buena agitación durante 3 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró mediante filtración por succión lavando con diclorometano y el filtrado se evaporó hasta secado. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 95:5) para producir 215 mg (62% de producto) del compuesto del título puro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.42 (m, 4 H) 2.71 (s, 2 H) 2.77 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 3.44 (m,

4 H) 3.48 (s, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.91 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=7.68 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.5 (s, 1 H)

Al trabajar de acuerdo con el método anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla XX

B10-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.44 - 2.54 (m, 4 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 3.04 - 3.13 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, J=4.84 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B09-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.70 (s, 2 H) 2.76 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 3.13 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.59 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 7.14 (t, J=7.68 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B101-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.55 - 3.62 (m, 13 H) 2.71 (s, 2 H) 2.75 - 2.79 (m, J=4.76 Hz, 3 H) 4.33 (s, 3 H) 7.25 (d, J=10.24 Hz, 2 H) 7.69 (d, J=7.80 Hz, 2 H) 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, J=4.76 Hz, 3 H) 3.02 - 3.09 (m, 4 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.93 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, J=4.63 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

364
1057
1050

B107-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.70 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.06 - 3.13 (m, 4 H) 3.73 - 3.78 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.59 (dd, *J*=7.93, 2.07 Hz, 1 H) 7.16 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 7.23 (t, *J*=2.01 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=7.74, 1.40 Hz, 1 H) 8.16 (q, *J*=4.59 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H)
B102-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.35 (s, 4 H) 2.70 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.43 (s, 2 H) 3.58 (s, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 7.25 (s, 2 H) 7.66 (s, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B105-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 7 H) 2.38 (s, 4 H) 2.71 (s, 2 H) 2.77 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.44 (s, 2 H) 3.58 (s, 5 H) 4.36 (s, 3 H) 6.87 - 6.99 (m, 1 H) 7.25 (t, *J*=7.56 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=6.71 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H)
B103-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 1.64 - 2.07 (m, 4 H) 2.37 - 2.62 (m, 5 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.63 Hz, 3 H) 2.81 - 3.00 (m, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 4.34 - 4.46 (m, 1 H) 6.94 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.58 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, *J*=4.55 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B106-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 1.70 - 2.18 (m, 4 H) 2.59 (s, 3 H) 2.71 (s, 2 H) 2.77 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.93 - 3.50 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.40 - 4.57 (m, 1 H) 6.61 (dd, *J*=7.93, 2.07 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 8.12 - 8.19 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B120-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 - 1.24 (m, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.79 - 3.52 (m, 9 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.15 (q, *J*=4.63 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B173-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.40 – 2.50 (m, 4 H) 2.68 (s, 2 H) 2.74 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.53 (s, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 4.30 (s, 3 H) 6.98 (d, 1 H) 7.06 (dd, 1 H) 7.23 (d, 1 H) 8.14 (q, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 10 (bs, 1 H)

Adelante están reportados los datos de HPLC analítico/Masa para algunos compuestos representativos de la invención

Tabla XXI

366

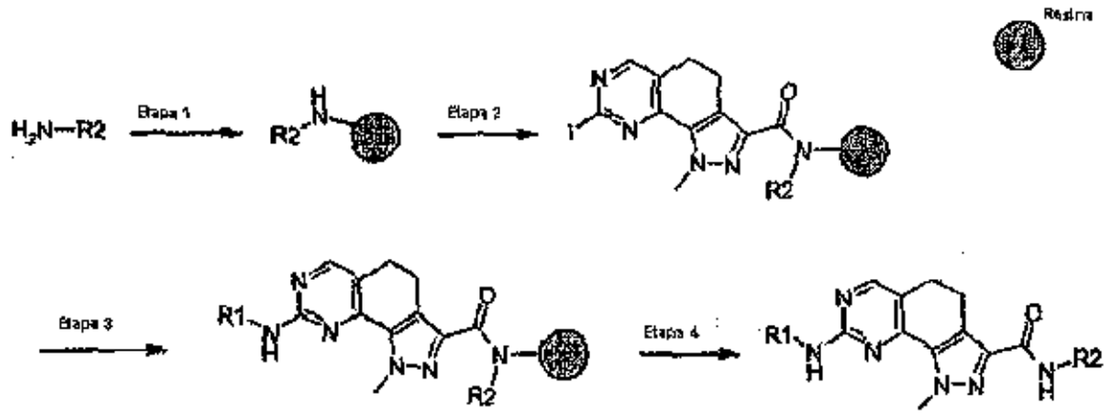
~~1053~~
1052

B124-X00-M03(C01)-D04	379.434	4.86	1
B125-X00-M03(C01)-D04	406.503	5.60	1
B126-X00-M03(C01)-D04	395.433	4.37	1
B127-X00-M03(C01)-D04	442.514	4.90	1
B128-X00-M03(C01)-D04	406.46	5.40	1
B114-X00-M03(C01)-D04	393.461	4.35	1
B129-X00-M03(C01)-D04	406.46	4.10	1
B11-X00-M03(C01)-D04	393.461	4.50	1
B130-X00-M03(C01)-D04	406.46	4.10	1
B131-X00-M03(C01)-D04	449.524	6.10	1
B168-X00-M03(C01)-D04	420.487	4.50	1
B132-X00-M03(C01)-D04	448.54	6.14	1
B133-X00-M03(C01)-D04	412.488	4.90	1
B134-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.90	1
B135-X00-M03(C01)-D04	406.46	4.80	1
B21-X00-M03(C01)-D04	429.498	4.66	1
B136-X00-M03(C01)-D04	439.489	4.76	1
B137-X00-M03(C01)-D04	409.46	4.7	1
B138-X00-M03(C01)-D04	393.461	5.02	1
B139-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.77	1
B140-X00-M03(C01)-D04	393.46	4.62	1
B141-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.60	1
B142-X00-M03(C01)-D04	395.433	4.05	1
B143-X00-M03(C01)-D04	406.503	6.10	1
B144-X00-M03(C01)-D04	446.568	6.27	1
B145-X00-M03(C01)-D04	420.53	3.41	1
B17-X00-M03(C01)-D04	434.557	5.27	1
B146-X00-M03(C01)-D04	488.648	4.6	1
B147-X00-M03(C01)-D04	420.53	3.58	1
B148-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.33	1
B149-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.50	1
B150-X00-M03(C01)-D04	492.549	3.85	1
B151-X00-M03(C01)-D04	486.566	5.38	1
B152-X00-M03(C01)-D04	510.632	6.60	1
B153-X00-M03(C01)-D04	512.604	5.65	1
B154-X00-M03(C01)-D04	506.576	5.34	1
B155-X00-M03(C01)-D04	504.604	5.03	1
B156-X00-M03(C01)-D04	489.593	4.45	1
B13-X00-M03(C01)-D04	496.028	4.28	1
B117-X00-M03(C01)-D04	540.479	4.38	1
B157-X00-M03(C01)-D04	512.604	5.60	1
B158-X00-M03(C01)-D04	466.53	5.73	1
B159-X00-M03(C01)-D04	510.632	4.94	1
B160-X00-M03(C01)-D04	491.609	3.71	1
B161-X00-M03(C01)-D04	490.577	5.41	1
B162-X00-M03(C01)-D04	448.584	3.95	1
B163-X00-M03(C01)-D04	476.594	3.82	1
B164-X00-M03(C01)-D04	434.567	3.69	1
B165-X00-M03(C01)-D04	436.486	4.44	1
B109-X00-M03(C01)-D04	479.573	3.93	1

367
1054
1053

B166-X00-M03(C01)-D04	483.545	5.07	1
B12-X00-M03(C01)-D04	529.58	4.66	1
B167-X00-M03(C01)-D04	505.635	3.75	1

Ejemplo 62



Etapa 1. Cargas las aminas primarias sobre un *soporte sólido* (resina)

A: Caso en donde la "resina" es polietlenglicol injertado con aminometilpoliestireno- de 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butirilo al 1% DVB:

Para cada variante de la amina primaria R2, 1 gramo (0.39 mmol) de la resina anteriormente citada fue cargada a un tubo de reacción Argonaut Queso 210 de 10 mL. Se agregó ortoformato de trimetilo (7 mL9 al tuno junto con 5

368
1055
1054

equivalentes (1.95 mmol) de cada amina primaria (indicadas como R2 en el esquema). La reacción fue mezclada en el Queso a 25° C durante 16 horas seguido por unperiodo de 2 horas de calentamiento a 70° C. Después de enfriar y remover la solución de reacción, la resina fuje lavada una vez con ortoformato de trimetilo (7 mL cada uno) y tres veces con metanol anhidro (7 mL). El metanol anhidro (5 mL) fue entonces agregado a la resina, seguido por la adición de 148 mg (3.9 mmol, 10 equivalentes) de borohidruro de sodio. Después de que una evolución de gas vigorosa cesó, el tubo fue tapado y mezclado durante 8 horas a temperatura ambiente. La resina fue lavada 3 veces con metanol (5 mL), tres veces con metanol/agua (1:1, 5 mL), y tres veces con DMF (5 mL). La resina fue entonces tratada con 20% de piperidina en DMF durante 1 hora a temperatura ambiente. Nuevamente, la resina fue lavada tres veces con DMF (5 mL), tres veces con metanol (5 mL), y tres veces con diclorometano (5 mL). Una muestra de resina fue ensayada en cuanto a la carga cuantitativa de amina usando el método Fmoc UV-espectrométrico descrito adelante. Cualitativamente, la resina fue analizada usando el método de ensayo cloranil descrito más abajo.

B: Caso en donde la "resina" es amida Rink, 4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-aminometil)fenoxi (copoliestireno-1% DVB):

3609
1056
1055

1 g (0.39 mmol) de la resina anteriormente mencionada fue cargada en un tubo de reacción *Argonaut Queso* 210 de 10 mL. La resina fue tratada con 20% de piperidina en DMF durante 5 minutos y entonces un segundo tratamiento ocurrió durante minutos a temperatura ambiente. La resina fue lavada con DMF (3 x 5 mL), con metanol (3 x 5 mL) y diclorometano (3 x 5 mL).

La carga de amina cuantitativa usando el me´todo Fmoc UV-espectrométrico:

Una cantidad parada precisamente (25 mg ± 5 mg) de resina cargada seca, fue cargada en una jeringa de polipropileno de 3 mL, ajustada con un disco de filtro. A la jeringa, se *disolvieron* 3 *equivalentes de* cloroformato de 9-fluorenilmetilo en 1 mL de diclorometano que fueron cargados y 1.5 *equivalentes de N,N-diisopropiletilamina fueron* agregados entonces. La resina fue agitada por medio de un agitador orbital, durante 1 hora. La resina fue lavada con DMF (3 x 2 mL, 5 min), con metanol (3 x 2 mL, 5 min), y con DCM (3 x 2 mL, 5 min).

1 mL de una solución al 20% de piperidina en DMF fue retirada de la jeringa y agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. La solución fue dispensada en un frasco volumétrico

370
~~1057~~
1056

de 10 mL. Una segunda alícuota de la solución de piperidina al 20% en DMF fue retirada y agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Nuevamente, la solución fue dispensada dentro del mismo frasco volumétrico de 10 mL (solución de partida). Se agregó DMF al frasco volumétrico para lograr un volumen total de 10 mL. Este frasco volumétrico que contenía la solución de partida fue agitado fuertemente y exactamente 0.5 mL fueron transferidos a un segundo frasco volumétrico de 10 mL (solución de ensayo). Nuevamente, se agregó DMF al frasco volumétrico hasta el volumen total de 10 mL. La absorbancia de esta solución de ensayo fue medida a través de un espectrómetro UV-Vis *Amerasham Pharmacia Biotech Ultrospec 3000 Pro*, a λ=302 nm contra DMF como blanco. La post reacción de la sustitución de la resina fue calculada usando la siguiente fórmula:

$$Carga\ (mmol/g) = (A_{302} \times 20\ veces \times 10\ mL)/8100 \times wt$$

En donde A_{302} es la absorbancia UV en λ=302 nm, ε=8100 es elcoeficiente de extinción del aducto piperidina-fluorenona y *wt* es la tara de la resina en miligramos.

El ensayo cualitativo de cloranil (3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona) para la resina ligó las aminas secundarias. Una pequeña alícuota de resina pre-lavada que contenía la amina

sujeta fue colocada en un tubo de micro-ensayo. Los granos fueron lavados una vez con acetona y el disolvente fue removido por decantación. Una gota de la solución de ensayo de cloranil fue agregada al tubo de ensayo y se le permitió permanecer a temperatura ambiente durante 5 minutos. Un color verde oscuro a café fue una indicación positiva de una amina secundaria. La intensidad del color fue una indicación no cuantitativa de la concentración de la amina secundaria.

Solución de ensayo: una solución saturada de 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona en tolueno a temperatura ambiente.

Etapa 2. Acilación del sólido que soporta la amina con fluoruro de 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carbonilo

Para cada variante de amina primaria R2 cargada en 1 g (0,30 mmol) de la resina en la etapa 1 anterior, el siguiente reactivo de fluoruro de ácido carboxílico pre-activado fue agregado. En 5 mL de diclorometano, se disolvieron 166 mg (0.47 mmol, 1.2 equivalentes) de 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato, 155 mg (0.585 mmol, 1.5 equivalentes) de hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio y 0.102 mL (0.585 mmol, 1.5

372
1059
1058

equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina. Se agregó gota a gota N,N-dimetilacetamida a la solución hasta que todos los reactivos estaban en la solución con sonicación. El sistema de reacción fue agitado a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 0.102 mL (0.585 mmol, 1.5 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina adicional a la solución, en 30 minutos, y el contenido completo fue cargado a la resina en el sintetizador Queso 210. La resina fue mezclada durante 18 horas a temperatura ambiente. La resina fue drenada del cóctel de acilación y lavada con DMF (3 x 5 mL, 5 minutos), con metanol (3 x 5 mL, 5 minutos), y con DCM (3 x 5 mL, 5 minutos). La resina fue secada a partir de DCM bajo vacío. La resina fue ensayada cualitativamente para el completamiento de la reacción de acilación usando el método de ensayo de cloranil. Una muestra de cada resina seca fue sometida a un análisis cuantitativo Fmoc UV-espectrométrico para determinar el grado de acilación de enlace de resina.

Etapa 3. Afinación catalítica del sólido soportado 8-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]qunazolina-3-carboxamida

Usando un cassette sintetizador Argonaut Trident de 4 mL, se cargaron 200 mg (0.078 mmol) de cada tipo de resina de la etapa 2 anterior en frascos separados. A cada uno de los frascos del reactor lavados con argón, se agregó carbonato de

373
1060
1059

potasio (0,158 g, 1.56 mmol), acetato de paladio [Pd(Oac)$_2$] (1.8 mg, 0.008 mmol, 10%), (±)-BINAP (5.0 mg, 0.008 mmol, 10%) y la amina R1 correspondiente (0.156 mmol, 2 equivalentes) en dimetilacetamida (2 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 60° C durante 16 horas sobre la estación de síntesis de la Unidad Térmica de Agitación Externa Argonaut Trident (EATU).

La resina fue drenada del cóctel de síntesis y lavada usando la estación de síntesis Argonaut Trident EATU con DMF (1 x 2 mL, 5 min), con agua (1 x 2 mL, 5 min), con DMF/agua (1:1) (3 x 2 mL, 5 min), con DMF (3 x 2 mL, 5 min), con metanol (3 x 2 mL, 5 min) y con DCM (3 x 2 mL, 5 min).

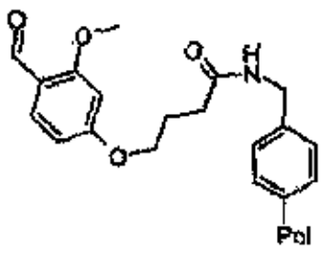
Etapa. 4 Ruptura del 8-amino-1-metil-4, 5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida diferencialmente sustituida del soporte sólido.

A cada frasco reactor Argonaut Trident 2 mL del siguiente cocktail de ruptura de resina fueron agregados: diclorometano (50 mL), acido trifluoroacético (49 mL) y agua (1 mL).

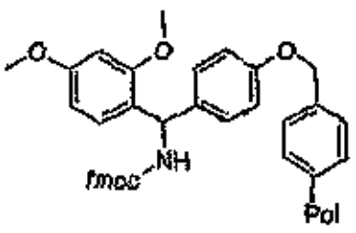
La resina suspendida en el cóctel de ruptura fue agitada durante 1 hora a temperatura ambienten el la estación de

~~3774~~
~~1061~~
1060

síntesis Argonaut Trident EATU. La solución contenida que *contenía los productos* crudos fue capturada en frascos *separados con tres* resinas adicionales lavando con diclorometano (2 *mL cada* una) fueron también capturadas en los mismos frascos *correspondientes*.



4-(4-fomil-3metoxifenoxi)butirilo aminometil) polietileno glycol insertado con Aminometilpoliestireno-1% DVB



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

EJEMPLO 63

N- [3-cloro-4- (4-metilpiperazin-1-il) fenil] guanidina

ETAPA 1.1, 3-bis (terc-butoxicarbonil) guanidina



15g of 1, 3-bis (terc-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (0.052 mol) fueron suspendidos en 150 mL de amoniaco gaseoso en metanol y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente en

375
1062
1061

una botella cerrada a temperatura ambiente. La solución resultante fue concentrada en vacío hasta que 10 g (74% de producto) del compuesto titulado precipitado tiempo recolectado por filtración

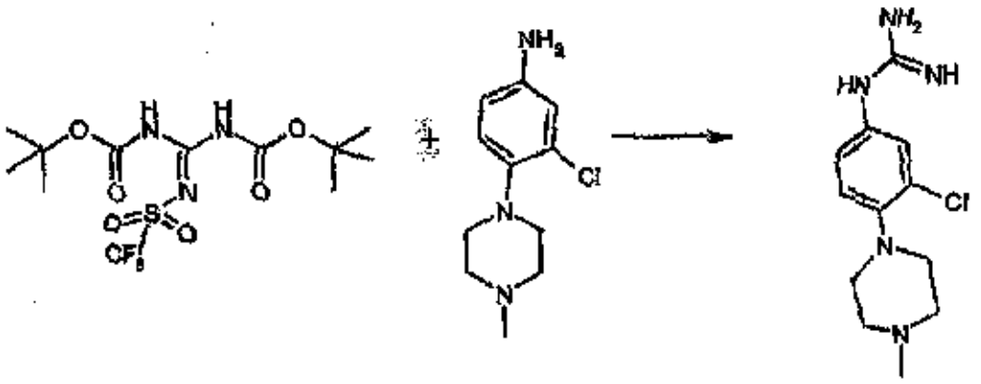
ETAPA2 1,3-bis (terc-butoxicarbonil)-2-trifluorometanosulfonilguanidina



una solución de 5.2 g (20 mmol) de 1,3-bis (terc-butoxicarbonil) guanidina en 100 mL de diclorometano seco fue enfriada a -78°C bajo agitació y se agrego gota a gota 5.6 g (20 mmol) de anhidruro trifluorometanosulfónico. La mezcla de reacción se le permitió estar a temperatura ambiente y se agito durante 5 horas. Una solución acuosa de $NaHSO_4$ fue agregada y la capa orgánica fue sacada sobre Na_2SO_4 y evaporada hasta secado. El residuo fue purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluente eter petróleo / acetato de etilo 7/3) para dar 4.0 g (51% de producto) del compuesto titulado.

ETAPA3.N-[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] guanidina

376
~~1063~~
1062



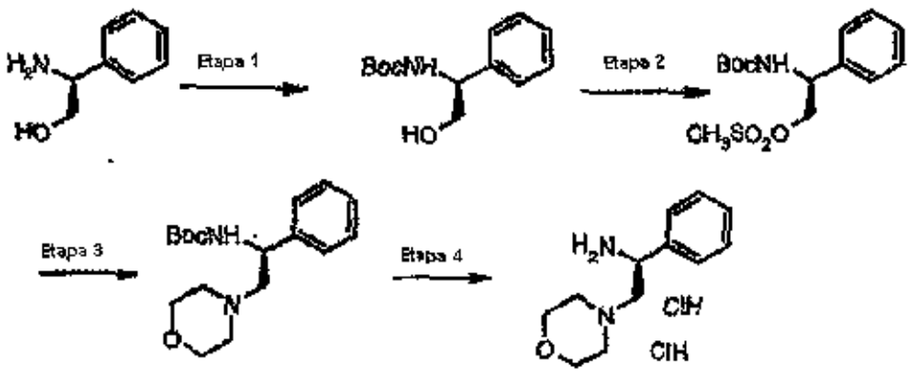
A una solución de 3.0 g (13.3 mmol) de 4- (3-cloro-4-metilpiperazin-1-il) anilina y 2.22 mL (16.0 mmol) de trietilamina en 36 mL de diclorometano, 6.0 g (15.3 mmol) de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)2-trifluorometanosulfonilguanidina fueron agregados. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 72 horas. La solución fue diluida con diclorometano adicional, lavada con agua y el disolvente secado con Na_2SO_4 y evaporado al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluente diclorometano/metanol 92/8) dando 5.4 g (86.2% de producto) de un intermedio protegido, que fue tratado con 60 mL de HCl 4-N en dioxano. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente fue removido bajo presión reducida, el residuo fue redisuelto en agua, la solución resultante fue neutralizada y el producto extraído con acetato de etilo. El disolvente fue removido bajo presión reducida para dar 2.4 g (78.7% de producto) del compuesto titulado.

377
~~1064~~
1063

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 5.38 (bs, 4 H) 6.72 (dd, J2.44,8.42 Hz, 1 H) 6.82 (d, J2. 44,1 H) 7.01 (d, J8.42 Hz, 1 H).

Por medio de trabajar de manera análoga, peo empleando el derivado de anilina, sustituid adecuado ,los siguientes compuestos fueron preparados: N- [3- (4-metilpiperazin-1-il) fenil]guanidina;N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil] guanidina ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.80 (s, 3 H) 7.09 (m. 4 E 7. 41 (s, 2 H) 9.85(s, 1 H) 11.39 (s, 1 H) (como dichicloruros) ; N- [4- (4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil) fenil] guanidina ; ^{2}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 2.43 (m, 4 H) 2.80 (m, 4 H) 5.46 (bs, 4 H) 7.02 (m, 2 H) 7. 37 (d, 1 H, J 8.42 Hz); N- (3-clorofenil) guanidina.

Example 64



378
~~1065~~
1064

ETAPA1. Terc-butil (1S)-2-hydroxi-1-feniletilcarbamato de fenil-letil

Una solución de 40 g (0. 291 mol) de (2S) -2-amino-2-feniletanol en 1250 mL de etilacetato y 99.83 mL (0. 583 mol) de N-etil-N,-diisopropilamina fue enfriada 0°C y se agrego por porciones 76.21 g (0.349 mol) de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas y luego esta fue lavada con 400 mL de $KHSO_4$ 1m.La capa orgánica fue secada Na_2SO_4 proporcionando así 69.88 g del compuesto titulado.

ETAPA2.

metanosulfoato(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino-2-feniletilo

La solución de 68.9 g (0.29 mol) de (1S)-2-hidroxi-1-feniletilcarbamato de eter butilo y trietilamina (40.36 mL, 0.29 mol) en 700 mL de diclorometano seco bajo atmósfera inerte fueron enfriados a -10°C y se agrego gota a gota 24.79 mL (0.319 mol) de cloruro de metilo. Después de 2 horas a 0°C la mezcla fue vertida en hielo y agua y extraída con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con HCl, diluido, $NaHCO_3$, acuoso solución salina y secado sobre Na_2SO_4 produciendo 89.8 g de producto (98 %de producción)

379
~~1066~~
1065

ETAPA 3.(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletilcarbamato tert butilo

La mezcla de 25 g (0.0792 mol)de metanosulfato de(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil) amino]-2-feniletilo y morfolina (69.37 mL, 0.792 mol) en 250 mL de THF seco bajo atmósfera inerte se pusieron bajo reflujo durante 8 horas. La reacción fue entonces enfriada a temperatura ambiente, tratada con dietileter y el sólido fue filtrado. La solución fue evaporada proporcionando el crudo como un aceite amarillo que fue purificado a través de cromatografía de gel de sílice (eluente hexano/etilacetato 6/4). 11.59 g del producto titulado fueron aislados (48 %de producción).

ETAPA 4.dihidrocloruro (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletanamina

Una solución de 11.58 g (0.0378 mol) de (1S)-2-morfolin-4-il-1- feniletilcarbamato de terc butilo en 100 mL de diclorometano fueron tratados con 120 mL de HCl 4M en dioxano y agitados durante 18 horas. La mezcla fue diluida con dietileter y el producto filtrado (9.48 g, 90 % de producción).

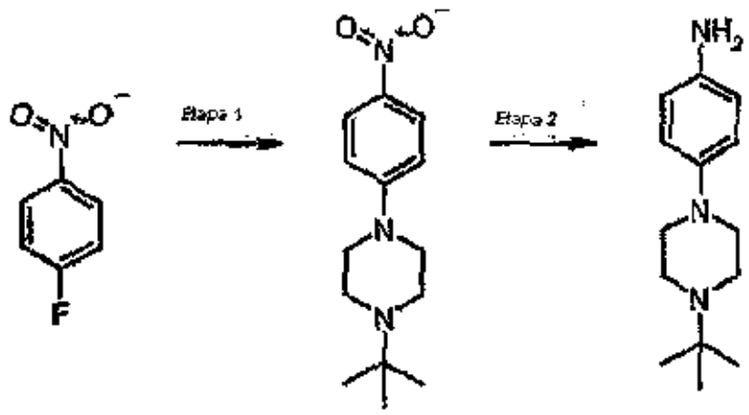
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.37 (m, 6 H) 3.83 (m, 4 H) 4.90 (m, 1 H) 7.51 (m, 5 H) 8.84 (bs, 3 H).

Trabajando de manera análoga los siguientes compuestos fueron preparados: trihidrocloruro de(1S)-2- (4-metilpiperazin-1-

380
1067
1066

il)-1-feniletanamina ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.78 (m, 13 H) 4.47 (m, 1 H) 7.46 (m, 5 H) 8.45 (bs, 3 H) 10.40 (bs, 1 H).

EJEMPLO 65



ETAPA 1 1-terc-butil-4-(4-nitrofenil) piperazina

Una solución de 800 mg (5.67 mmol) de 1-fluoro4-nitrobenzeno, 2.07 g (1.2 mmol) de *dihidrobromuro* 1- terc-butilpiperazina y 3.2 mL (20.41 mmol) de trietilamina, en 22 mL de acetriotilo, fueron puestos a reflujo durante 10 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua y extraída con diclorometano. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 y evaporada. La purificación por cromatografía flash (eluente diclorometano/metanol 7/3) proporciono 860 mg del compuesto titulado como sólido amarillo.

389
1068
1067

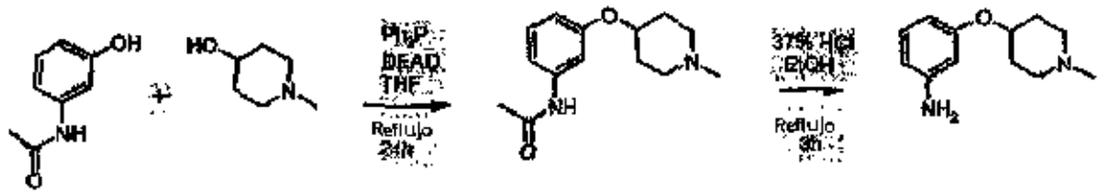
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (s, 9 H) 2.63 (m, 4 H) 3.43 (m, 4 H) 7.03 (d, 2 H) 8.05 (d, 2 H).

ETAPA 2. 4-(4-terc-butilpiperazin-1-il) fenilamina

A una solución de 840 mg (3.189 mmol) de 1-terc-butil-4-(4-nitrofenil) piperazina en 24 mL de metanol, se disolvió 904 mg (16.9 mmol) de cloruro de amonio en 6 mL de agua y 552 mg (9.886 mmol) de hierro fueron agregados. Después de 7 horas, la suspensión fue enfriada y filtrada. El pH fue ajustado 10 por medio de agregar por porciones Na_2C0 a la fase acuosa. La extracción con diclorometano proporcionó 667 mg de la amina titulada.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (s, 9 H) 2.62 (m, 4 H) 2.89 (m, 4 H) 4.52 (s, 2 H) 6.50 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 6.67 (d, J=8.78 Hz, 2 H).

EJEMPLO 66



N-[3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida

382
1059
1063

Una suspensión de *N*-(3-Hydroxi-fenil)-acetamida (30.2 g) en tetrahidrofurano anhidro (600 mL) fue tratada con 4-hidroxi-N-metilpiperidina (30.54 mL) y trifenilfosfina (68.18 g); una solución de dietilazadicarboxilato en tetrahidrofurano anhidro (THF) (40.94 mL en 60 mL of THF) fue agregado gota a gota y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y luego calentada 50°C durante la noche.

Cantidades adicionales de trifenilfosfina (28.00 g) y dietilazadicarboxilato (14 mL) se agregaron y el calentamiento se continuo durante 24 horas adicionales

El disolvente fue removido bajo vacío y el residuo fue retirado con acetato de etilo (600 mL), y extraído con acido clorhídrico 2N (3 x 200 mL). La capa acuosa fue lavada con acetato de etilo y el pH fue llevado a 10 por medio de agregar hidróxido de sodio al 20%. La extracción con acetato de etilo (4 x 100 mL) fue llevada a cabo y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina y secados sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue removido bajo vacío y el crudo fue purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluente diclorometano/metanol 85: 15 luego + 0.1% trietilamina) para proporcionar 21 g del compuesto deseado.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52-1.68 (m, 2 H) 1.83-1.96 (m, 2 H) 2.01 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.46-2.52 (m, 2 H) 2.

383
1070
1069

52-2.63 (m, 2 H) 4.18-4.20 (m, 1 H) 6.59 (d, 1 H) 7.05 (d, 1 H) 7.14 (t, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 9.83 (s, 1H).

3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

Una solución de N-[3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida (2.604 g) en etanol absoluto (40 mL) fue tratada con 37% de acido clorhídrico y la solución fue calentada a reflujo durante 3 horas.

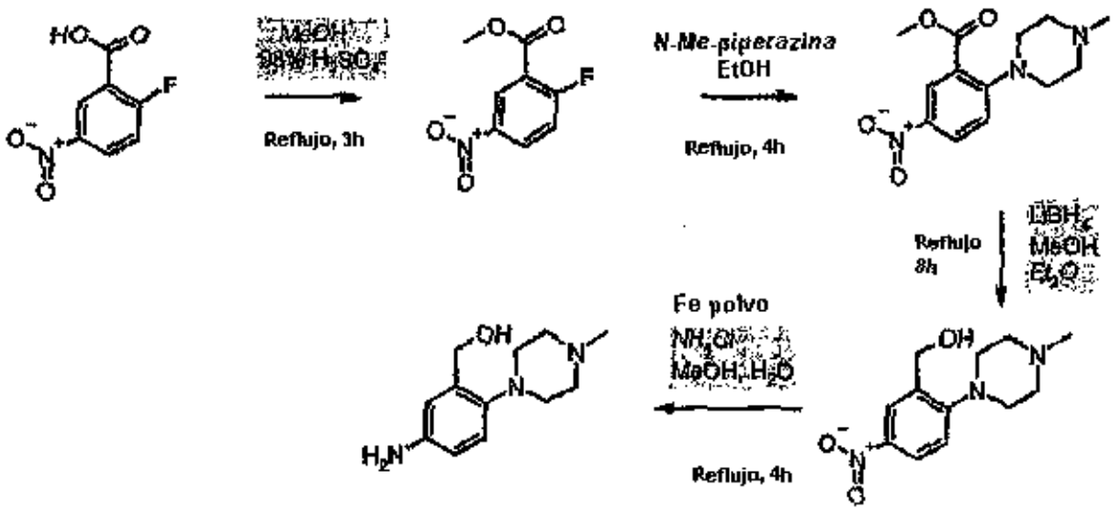
Después de remover el *disolvente bajo vacío*, el residuo fue *disuelto en* agua y lavado con acetato de etilo (30 mL). La solución acuosa fue basificada por hidróxido de sodio 20% y extraída con acetato de etilo (40 x 50 mL); las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (4 x 20 mL), con agua (2 x 10 mL) y secadas sobre sulfato de sodio anhidro. Después de remover el disolvente, el crudo (2.00 g) fue cristalizado a partir de n-hexano y acetato de etilo para proporcionar 1.00 g de compuesto puro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54-1.68 (m, 2 H) 1.82-1.94 (m, 2 H) 2.12- 2.27 (m, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.58-2.71 (m, 2 H) 4.14-4. 29 (m, 1 H) 4.98 (s, 2 H) 6.09 (ddd, J=8.11,2.32,0. 79 Hz, 1 H) 6.14 (ddd, J=7.83,2.04,0.98 Hz, 1 H) 6.16 (t, J=2. 19 Hz, 1 H) 6.88 (t, J=7.99 Hz, 1 H)

EJEMPLO 67

384
~~1071~~
1070

5-Amino-2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-metanol



2-fluoro-5-nitro-benzoato de metilo

Una solución de ácido 2-fluoro-5-nitro-benzoico (3.702 g,20mmol)en metanol anhidro (10,00 ml) fue tratada con 98% de acido sulfúrico y la solución fue calentada a reflujo durante 4 horas. El disolvente fue removido bajo vacío y el residuo fue disuelto en acetato de etilo (50ml). La solución fue lavada con bicarbonato de sodio acoso saturado (3 x 10 ml), solución salina hasta la neutralidad y luego agua,y secada sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue removido bajo vacío para proporcionar un aceite grueso que comenzó a cristalizar. Después de agregar n-hexano (3 ml) el crudo fue almacenado durante 2 días en refrigerador. El compuesto

385
1072
1071

cristalino fue filtrado y lavado con n-hexano para proporcionar 3.147 g del compuesto puro.

Por medio de concentrados los licores madre una segunda cosecha fue obtenida (390 mg) (y=89%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 7.69 (m, 1 H) 8.55 (m,1 H) 8.65 (m,1 H)

2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-benzoato de metilo

Una solución de 2-fluoro-5-nitro-benzoato de metilo (3.487 g, 17.511 mmol) y N- metilpiperazina (3.855 mL, 3.508 g, 35.022 mmol) en 30 mL de metanol anhidro fueron calentados a reflujo durante 5 horas.

Después de remover los volátiles a presión reducida, el aceite naranja crudo fue tratado lentamente con agua (cerca de 20 mL) y agitado en un baño de hielo durante 1 hora. El compuesto cristalino formado fue filtrado por filtración con succión, lavado con agua y secado a 40°C bajo vacío durante 24 horas. Se obtuvieron 4.627 g de compuesto amarillo (producto 96%).

^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s 3 H) 2.46 (m 4 H) 3.27 (m 4 H) 3.87 (s, 3H) 7.22 (dj=9.27Hz, 1H) 8.08 (ddJ=9.27Hzj=2.80Hz, 1H) 8.33 (dJ02.80Hz, 1H)

386
1073
1072

2- (4-Metil-piperazin-1-il)-5-nitro-fenil]-metanol

Una suspensión de 2- (4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-bensoato de metilo(1.40 g, 5.00 mol)en dietil eter anhidro (60 ml) fue tratado con hidruro de litio boro (190.5 mg, 8.75 mol) y la formación de un precipitado fue observada. Se agrego entonces metanol Anhidro (0.350 ml, 280.3 mg, 8.75 mol) y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. Mientras la reacción no fue completa, se agrego hidruro de litio boro (190.5 mg) y metanol (0.350 ml) dos veces cada 4 horas.

Después de enfriar en un baño de hielo, la mezcla de reacción fue tratada con agua, con IN HCl (6 ml) y agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución entonces fue bacificada a un pH 11 por hidróxido de sodio al 1N y extraída con diclorometano; los extracto orgánicos fueron lavados con solución salina y con agua y secado sobre sulfato de sodio Anhidro. El disolvente fue evaporado hasta el secado para proporcionar 1,35 g de un sólido carmelito que fue purificado por cromatografía flash sobre gel de silice (eluyente diclorometano/metanol 95: 5) para proporcionar 1,10 g del compuesto deseado (Producto 87%).

387
1079
1073

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s,3H) 2.52 (m,4H) 3.03 (m,4H) 4.54 (m,2H) 5.53 (t,1H) 7.17 (d J=8.90 Hz,1H) 8.08 (dd J=8.90 Hz J=2.92 Hz,1H) 8.33 (d J=2.92 Hz,1H).

5-Amino-2- (4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-metanol

a una solución de [2- (4-Metil-piperazin-1-il)-5-nitro-fenil]-metanol crudo (437 mg, 1.74 mol) en metanol (1.5 ml), se agrego cloruro de amoniaco (NH_4Cl) (465 mg), agua (4.9 mL) y polvo de Fe (290 mg) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas.

La mezcla de reacción fue filtrada y el precipitado negro lavado con MeOH/agua 1: 1 (10 mL). El Metanol fue removido bajo vació y el agua restante fue bacificada con carbonato de sodio (Na_2CO_3) y extraída con acetato de etilo (5 x 20 mL).

Los extractos orgánicos fueron lavados con solución salina (2 x 10 mL) y con agua (2 x 5 mL) y secado sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación, el sólido naranja crudo resultante fue purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metano/trietilamina 90: 10: 0.1) para proporcionar 357 mg del compuesto titulado puro (producto 92%).

388

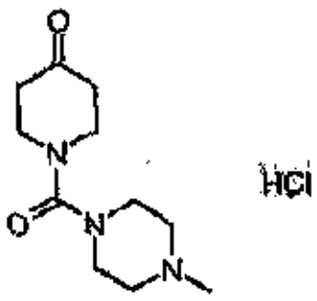
1075

1074

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s,3H) 2.52 (m,4H) 2.73 (m,4H) 4.48 (m,2H) 4.75 (bs,2H) 4.95 (t,1H) 6.43 (dd J=8.42 Hz J=2.68 Hz,1H) 6.67 (d J=2.68 Hz,1H) 6.80 (d J=8.42 Hz,1H).

Ejemplo 68

Clorhidrato 1-(4-metil-piperazina-1-carbonil-piperidin-4-ona



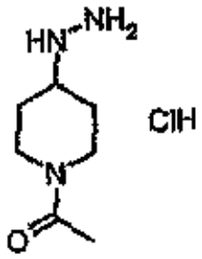
A una suspensión clorhidrato de cloruro de 4- metil piperazina -1-carbonilo (19.9g 0.1 mol) y clorhidrato de monohidrato de piperidona (15.3g 0.1 mol), en 200 mL de diclorometano, se agregó gota agota trietilamina (45 mL, 0.33 mol). La mezcla fue agitada durante 2 horas. La fase orgánica fue lavada con solución salina (2 x 20 mL) y secada sobre sulfato de sodio. Después de filtrado, el disolvente fue evaporado en vacio y el producto crudo fue disuelto en EtOH (50 mL) y dietileter (100 mL) y se trato con HCl 4N en dioxano (25 mL). Después de una hora el precipitado fue filtrado y secado en horno para dar 13 g (producto 50%) del compuesto titulado.

389
~~1076~~
1075

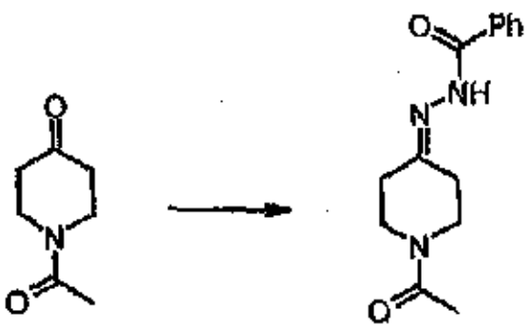
1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.40 (t, J=6.16 Hz,4H) 2.81 (s,3H) 3.00- 3.11 (m,2H) 3.12-3.23 (m,2H) 3.28-3.42 (m,2H) 3.51 (t, J=6.16 Hz,4H) 3.73 (d, J=14.27 Hz,2H) 10.12 (s,1H)

Ejemplo 69

Clorhidrato 1-acetil-4-hidrazinopiperidina



Etapa 1: **N'-(1-acetilpiperidin-4-ilidene)*benzohidrazida***



20g (0.142 mol) de 1-acetil-4-piperidona fueron disueltos en 400 mL de etanol absoluto y 21.2g (0.156 mol) de benzoilhidrazina que fueron agregados. La solución resultante fue puesta en reflujo durante 6 horas bajo agitación. El disolvente fue entonces removido en vació y el residuo fue particionado entre diclorometano y agua. La capa orgánica fue

3910
1077
1076

secada sobre sulfato de sodio y evaporada hasta secado. Y el residuo fue triturado con dietileter y 30g (83 % del producto) del compuesto titulado fue recolectado por filtración.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.07 (s,3H) 2.43-2.62 (m,4H) 3.45-3.74 (m,4H) 7.51 (m,3H) 7.84 (m,2H) 10.7 (bs,1H).

Etapa 2: N'- (1-acetilpiperidin-4-il) benzohidrazida



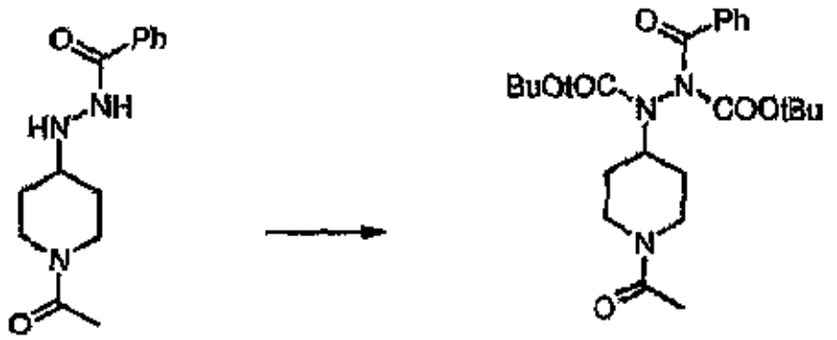
30g (0.12 mol) de N'- (1-acetilpiperidin-4-ilidene) benzohidrazida fueron disueltas en 500 mL de ácido acético glacial y 1 g de PtO_2 fueron agregados. La mezcla fue hidrogenada a 40 psi durante 12 horas a temperatura ambiente. El catalizador fue entonces filtrado sobre celita y el filtrado evaporado en vació. El residuo fue redisuelto con diclorometano y lavado con $NaHCO_3$. El disolvente fue secado sobre sulfato de sodio y removido bajo presión reducida para

391
~~1079~~
1077

dar, después de trituración con dietileter, 28.6g (92 % del producto) del compuesto titulado.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (m,2H) 1.81 (m,2H) 2.00 (s,3H) 3.75 (m,2H) 4.10 (m,2H) 4.19 (s,1H) 7.49-7.51 (m,3H 7.84 (m,2H) 10.01 (s,1H).

Etapa 3: 1- (1-acetilpiperidin-4-il)-2-benzoilhidrazina-1, 2-dicarboxilato di-terc-butilo

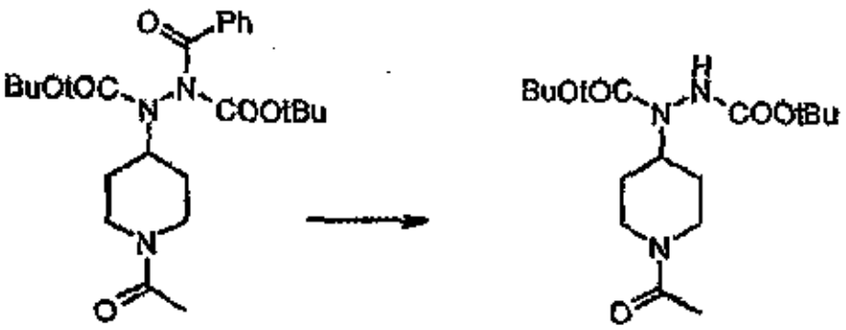


A una solución de 28.6g (0.11 mol) de N'-(1-acetilpiperidin-4-il) benzohidrazida en 700 mL de acetonitrilo, se agregaron 53.19g (0.44 mol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 77.2g (0.35 mol) de di-terc-butildicarbonato. La mezcla fue agitada durante la noche, el disolvente removido y el residuo retirado con diclorometano y lavado con KHSO4 acuoso para remover DMAP. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y evaporizada para dar 45g del compuesto titulado como un aceite.

392
1079
1078

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 y 1.40 (2s, 18H) 1.97 (s,3H) 4.28 (m,1H) 7.51-7.53 (m,4H).

Etapa 4: **1- (1-acetilptpendin-4-il) hidrazina-1, 2-dicarboxilato di-terc-butilo**

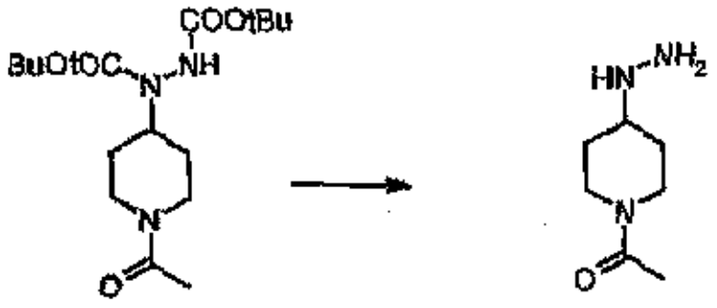


45g (0.1 mol) de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-benzoilhidrazina-1, 2- dicarboxilato de di-terc-butil fueron disueltos en 1 L de tetrahidrofurano y se agrego una solución de 5.8g (0.14 mol) de monohidrato de hidróxido de litio en 1 L la mezcla de agua fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, el tetrahidrofurano fue removido en vació y la capa acuoso extraída varias veces con diclorometano. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y evaporada hasta secado, dando 32 g (84 % de producto) del compuesto titulado.

393
1080
1079

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 y 1.42 (2s,18H) 1.99 (s,3H) 4.09 (m,1H) 2.52 y 3.05/2m,4H) 3.95 y 4.41 (2m,4H) 8.81 (bs,1H).

Etapa 5: clorhidrato 1-acetil-4-hidrazinopiperidina

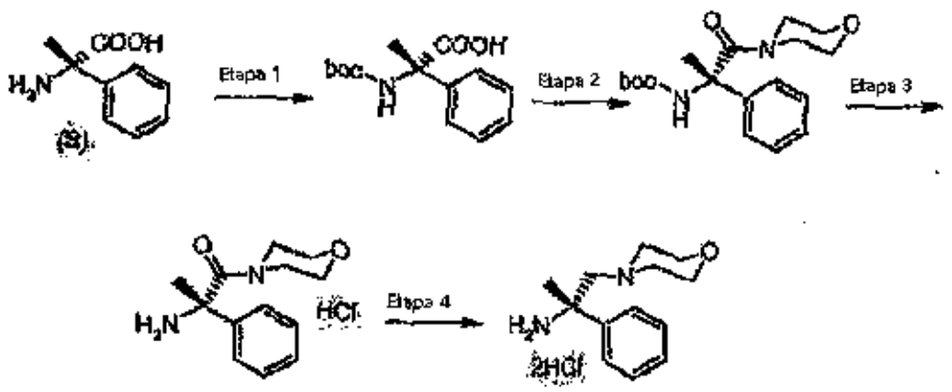


32g (0.09 mol) de 1- (1-acetilpiperidin-4-il) hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butil fueron disueltos en 300 mL de metanol y 30 mL de HCl 4 M en dioxano fueron agregados. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente fue entonces evaporado y el residuo cristalizado a partir de etanol, dando 14g (77% de producción) del compuesto titulado.

Ejemplo 70

diclorhidrato de (1S)-1-metil-2-morpholin-4-il-1-feniletilamina

394
1084
1080



Etapa 1:. N- (terc-butoxicarbonil)-2-fenil -D-alanina

A una suspensión de 500 mg de 2-fenil-D-alanina (3. 02 mmol) hidróxido de trimetilamonio (solución acuosa 10%, 2.8 mL, 3.02 mmol) en 15 mL de acetonitrilo, se agrego diterbutilcarbonato (1.047g, 4.8 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente fue entonces removido bajo vació, el residuo fue disuelto en agua y lavado con dietileter. La capa acuosa fue acidificada a un pH = 3-4 ácido cítrico y el producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con agua, secada sobre Na2S04 y evaporada. El producto titulado fue recuperado como un sólido blanco (630 mg, producción 78 %).

Etapa 2: N- (terc-butoxicarbonil)- (1S)-1-metil-2-morpholin-4-il-2-oxo-1- feniletilamina

630 mg (2.374 mmol) de N- (terc-butoxicarbonil)-2-fenil-D-alanina fueron disultas en 20 mL de DMF seco y se agrego tetrafluoborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 1.37g, 4.27 mmol), morpholina (0.412 mL, 4.73 mmol) y diisopropiletilamina (1.63 mL, 9.5 mol).La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego el disolvente fue removido y el residuo disuelto con diclorometano. La solución fue lavada con $NaHCO_3$ saturada, solución salina, agua y secada sobre Na_2SO_4. 700 mg del compuesto titulado fueron recuperados (producción 88%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (s,9H) 1.65 (s,3H) 3.33 (m,8H) 7.35 (m,6H).

Etapa 3: clorhidrato (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina.

Una solución de 630 mg (1.884 mmol) de N- (terc-butoxicarbonil)- (1S)-1-metil-2- morpholin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina en 20 mL de dioxano fueron tratados con 2.5 mL de HCl 4N en dioxano durante la noche. El disolvente fue removido bajo vació y el sólido fue triturado con dietileter produciendo 560 mg del compuesto titulado.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (s,3H) 3.35 (m,8H) 7.51 (m,5H) 8.52 (bs,3H).

396
1083
1082

Etapa 4: diclorhidrato (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletilamina.

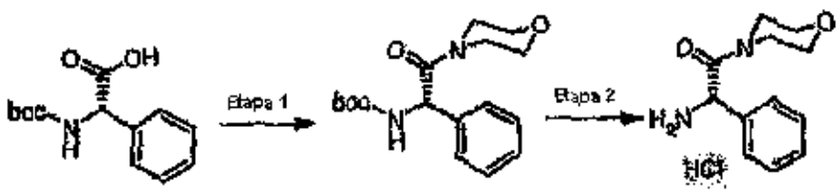
Bajo una atmósfera de argón 412 mg de (clorhidrato) (1S)-1-metil-2-morflin-4-il-2-oxo-1- feniletilamina (1.522 mol) fueron disueltos en 30 mL de THF seco. Una solución al 2 M de dimetilsulfuro borano (4.4 mL, 5.78 mmol) fue agregado gota a gota a 0°C y la mezcla fue agitada durante 10 minutos a 0°C y luego se le permitió alcanzar la temperatura ambiente (evolución de gas). Depuse de 4 horas la reacción fue calmada con metanol (agregado muy cuidadosamente) y diluido con metanol cuando la efervescencia seso. El THF fue removido bajo vació y la solución metanólica fue calentada a 60°C durante 30 minutos. El disolvente fue por ultimo removido completamente recuperando 330 mg de la amina que fue disuelta subsecuentemente en 15 mL de dioxano y tratada con 1.35 mL de HCl 4 N en dioxano. Después de 1 hora el disolvente fue evaporado y el producto fue triturado con dietileter para proporcionar 350 mg de la sal esperada.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 (s,3H) 2.52 (m,6H) 3.57 (m,4H) 7.51 (m,5H) 8.53 (s,3H).

Ejemplo 71

Clorhidrato de (1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

397
1084
1083



Etapa 1: N- (terc-butoxicarbonil)- (1S)-2-morpholin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

1g (3.98 mmol) de Boc-L-fenilglicina fueron disueltos en 18 mL de DMF seco y se agrego tetrafluoborato O- (benzotriazol-1-il)-1, 1, 3, 3-tetrametiluronio (TBTU, 1.92g, 5.97 mmol), morfolina (0.555 mL, 6.37 mmol) y diisopropiletilamina (2.72 mL, 15.92 mol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, luego el disolvente fue removido y el residuo disuelto con diclorometano. La solución fue lavada con $NaHCO_3$, saturada, solución salina, agua, y secada sobre Na_2SO_4. 1.327g del compuesto titulado fueron recuperados.

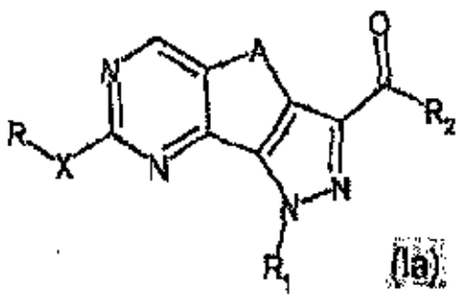
Etapa 2: clorhidrato (1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

1.327 g de N-(terc-butoxiearbonil)-(1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina fueron disueltos en 15 mL de dioxano y tratados con 3.5 mL de HCl 4 M en dioxano durante la noche. El disolvente fue removido y el sólido fue triturado con

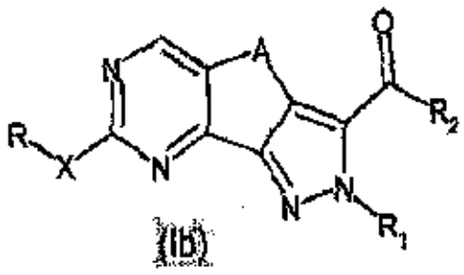
3947
1086
1085

REIVINDICACIONES

1) Un derivado de pirazolo-quinazolina representado por la fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

En donde

R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de amino, alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_{10}, arilo, aril-(alquilo C_1-C_6), heterociclilo o heterociclil-(alquilo C_1-C_6);

X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado de -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- o SO_2-, en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, aril-(alquilo C_1-C_6), heterociclilo, heterociclil-(alquilo C_1-C_6) o, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R y R' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo

de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R_1, unido a uno cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol de acuerdo con las fórmulas (Ia) o (Ib), representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, aril-(alquilo C_1-C_6), heterociclilo, o heterociclil-(alquilo C_1-C_6) o, en la fórmula (Ib), R_1 es un grupo divalente -$(CH_2)_n$-NH- que está ligado a R_2 en donde n es 2 o 3; en donde R_1 está opcionalmente sustituido en una de sus posiciones libres por uno o más grupos independientemente seleccionados entre: grupos halógeno, nitro, oxo (=O), ciano, azido, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 polifluorinado, hidroxi-(alquilo C_1-C_6), arilo, aril-(alquilo C_1-C_6), heterociclilo, heterociclil-(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-arilo, (alquilo C_1-C_6)-heterociclilo, hidroxi, (alquilo C_1-C_6)-oxi, (alquilo C_1-C_6)-oxi polifluorinado, ariloxi, aril-(alquilo C_1-C_6)-oxi, heterociclil-oxi, heterociclil-(alquilo C_1-C_6)-oxi, metilendioxi, (alquilo C_1-C_6)-carboniloxi, arilo-carboniloxi, carboxi, (alquilo C_1-C_6)-oxi-carbonilo, (alquil C_1-C_6)-oxicarbonil-(alquilo C_1-C_6)-, aril-oxicarbonilo, (cicloalquilo C_3-C_6)-oxicarbonilo, amino, amino-(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-

C_6)-amino-(alquilo C_1-C_6)-, (alquilo C_1-C_6)-amino-(alquilo C_1-C_6)-oxi, ureido, (alquilo C_1-C_6)-amino, di-(alquilo C_1-C_6)-amino, arilamino, diarilamino, formilamino, (alquilo C_1-C_6)-carbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, (alquilo C_1-C_6)-oxicarbonilamino, (alquilo C_1-C_6)-oximino, (alquilo C_1-C_6)-sulfonilamino, aril-sulfonilamino, formilo, (alquilo C_1-C_6)-carbonilo, aril-carbonilo, heterociclil-carbonilo, (cicloalquilo C_3-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-(alquilo C_1-C_6)-aminocarbonilo, aril-aminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6)-sulfonilo, aril-sulfonilo, (alquilo C_1-C_6)-aminosulfonilo, ariltio y alquiltio C_1-C_6.

R_2 es un grupo seleccionado de -NR''R''', -N(OH)R'', -OR'' o -R'', en donde R'' y R''' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, o (cicloalquilo C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_6), arilo, aril-(alquilo C_1-C_6), heterociclilo, o heterociclil-(alquilo C_1-C_6) o, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R'' y R''' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

A es un grupo divalente seleccionado de $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

Cualquiera de los anteriores *grupos* R, R', R'' y R''' puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos independientemente seleccionados entre: grupos halógeno, nitro, oxo (=O), ciano, azido, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 polifluorinado, hidroxi-alquilo C_1-C_6, arilo, aril-(alquilo C_1-C_6), heterociclilo, heterociclil-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-arilo, (alquilo C_1-C_6)-heterociclilo, hidroxi, (alquilo C_1-C_6)-oxi, (alquilo C_1-C_6)-oxi polifluorinado, ariloxi, aril-(alquilo C_1-C_6)-oxi, heterocicliloxi, heterociclil-(alquilo C_1-C_6)-oxi, metilendioxi, (alquilo C_1-C_6)-carboniloxi, (alquilo C_1-C_6)-carboniloxi-(alquilo C_1-C_6)-, aril-carboniloxi, carboxi, (alquilo C_1-C_6)-oxi-carbonilo, (alquilo C_1-C_6)-oxicarbonil-(alquilo C_1-C_6)-, aril-oxicarbonilo, (cicloalquilo C_3-C_6)-oxicarbonilo, amino, amino-alquilo C_1-C_6, (alquilo C_1-C_6)-amino-(alquilo C_1-C_6)-, (alquilo C_1-C_6)-amino-(alquilo C_1-C_6)-oxi, ureido, (alquilo C_1-C_6)-amino, di-(alquilo C_1-C_6)-amino, arilamino, diarilamino, formilamino, (alquilo C_1-C_6)-carbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, (alquilo C_1-C_6)-

403
1090
1089

oxicarbonilamino, (alquilo C_1-C_6)-oxiimino, (alquilo C_1-C_6)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, (alquilo C_1-C_6)-carbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, (cicloalquilo C_3-C_6)-carbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-(alquilo C_1-C_6)-aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6)-sulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, aminosulfonilo, (alquilo C_1-C_6)-aminosulfonilo, di-(alquilo C_1-C_6)-aminosulfonilo, ariltio y alquiltio C_1-C_6.

Aril o arilo es un grupo seleccionado de: fenilo, bifenilo, α- o β-naftilo, dihidronaftilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo e indenilo.

Heteroaril o heteroarilo es un grupo seleccionado de: piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazolilo.

Heterociclil o heterociclilo es un grupo seleccionado de pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina,

tiazolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina y morfolina.

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2) Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un grupo -NH- y R_2 es un grupo seleccionado de -NHR'',-N(OH)R'',-OR'' o -R'', en donde R'' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_6 o (cicloalquilo C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_6), arilo, aril-(alquilo C_1-C_6), heterociclilo o heterociclil-(alquilo C_1-C_6); siendo los sustituyentes opcionales tal como se definió anteriormente, y R, R_1, A, arilo y heterociclilo son como se definió anteriormente.

3) Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un grupo -O- y R_2 es un grupo seleccionado entre -NHR'',-N(OH)R'',-OR'' o -R'', en donde R'' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_6 o (cicloalquilo C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_6), arilo, aril-(alquilo C_1-C_6), heterociclilo o heterociclil-(alquilo C_1-C_6); siendo los sustituyentes opcionales tal como se definió

anteriormente, y R, R_1 y A son como se definió anteriormente.

4) *Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), de acuerdo con* la reivindicación 1, en donde X es un grupo -S- y R_2 es un grupo seleccionado entre -NHR'',-N(OH)R'',-OR'' o -R'', en donde R'' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_6 o (cicloalquilo C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_6), arilo, aril-(alquilo C_1-C_6), heterociclilo o heterociclil-(alquilo C_1-C_6); siendo los sustituyentes opcionales tal como se definió anteriormente, y R, R_1 y A son como se definió anteriormente.

5) Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un grupo -NH- y R_2 es un grupo -NHR'' o -N(OH)R'' en donde R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado; y en donde A, R y R_1 son como se definió anteriormente.

6) Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un grupo -O- y R_2 es un grupo -NHR'' o -N(OH)R'' en donde R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 recto

o ramificado; y en donde A, R y R_1 son como se definió anteriormente.

7) Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un grupo -S- y R_2 es un grupo -NHR'' o -N(OH)R'' en donde R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado; y en donde A, R y R_1 son como se definió anteriormente.

8) Un compuesto de fórmula (Ib), de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R, X y A son como se definió anteriormente y R_1 y R_2 están ligados juntos por medio de un $-(CH_2)_n$-NH- divalente en donde n es como se definió anteriormente.

9) Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es un grupo seleccionado entre $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ o $-C(CH_3)_2-CH_2-$.

10) Cualquier compuesto específico de fórmula (Ia) o (Ib), de acuerdo con la reivindicación 1, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, entre aquellos definidos en las siguientes tablas VI a XXI.

Tabla VI

B76-X06-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 (m, 6 H) 2.75 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.76 (m, 4 H) 4.29 (s, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H)
B23-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ ppm 2.21 (s, 6 H) 2.46 (m, , 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.95 (m, , 2 H) 3.41 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.90 (t, *J* 5.73 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B24-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (m, 4 H); 2.49 (m, 4 H); 2.95 and 2.61 (2m, 4 H); 3.40 (m, 2 H); 4.32 (s, 3 H); 6.95 (bs, NH); 7.2-7.4 (2s, 2 H); 8.21 (s, 1 H).
B25-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (m, 6 H) 2.52 (m, 6 H) 2.70 (m, 2 H,) 2.95 (m, 2 H,) 3.42 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 7.2-7.4 (2s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).
B26-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.37-2.54 (m, 6 H) 2.74 (m, 2 H,) 2.95 (m, 2 H.) 3.45 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 6.93 (bs, NH) 8.22 (s, 1 H).
B28-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (m, 11 H) 2.72 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H,) 3.16 (m, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 7.14-7.49 (3bs, 3 H) 8.19 (s, 1 H).
B29-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (m, 3 H) 2.60-3.20 (m, 10H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.88 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 6.88 (bs, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).

B30-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.98 (m, 2 H) 3.07 (m, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.60 (m, 2 H) 7.44 (m, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H).
B31-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.62 (d, *J* 6.10 Hz, 2 H) 7.23 (m, 2 H) 7.34 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.73 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.50 (m, 1 H).
B32-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.86 (m, 4 H) 4.17 (s, 3 H) 4.56 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.34 (dd, *J* 7.87, 4.69 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.74 (m, 1 H) 7.74 (dt, *J* 7.68, 1.83 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.44 (dd, *J* 4.76, 1.46 Hz, 1 H) 8.57 (d, *J* 1.83 Hz, 1 H)
B33-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.93 (m, 2 H) 4.55 (d, J 6.22 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.78 (bs, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.49 (m, 2 H).
B34-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.62 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.54-7.76 (2m, 4 H) 7.82 (bs. 1 H) 8.24 (s, 1 H).
B35-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 4.44 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 5.97 (s, 2 H) 6.83 (m, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H);7.42 (s, 1 H) 7.63 (bs, 1 H) 8.23 (s, 1 H).

1095

B37-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.22 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.34 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 7.09 (bs, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B38-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.81 (t, *J* 7.38 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 3.54 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.86 (s, 1 H) 7.16 (t, *J* 5.55 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 12.00 (s, 1 H)
B39-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.00 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.33 (m, 4 H) 4.25 (s, 3 H) 6.99 (s, 1 H) 7.27 (m, 3 H) 7.24 (s, 3 H) 7.43 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B40-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 2.44 (m, *J* 4.39 Hz, 4 H) 2.83 (m, 4 H) 3.10 (m, 4 H) 4.20 (s, 3 H) 4.47 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 6.78 (m, 2 H) 6.94 (m, 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B41-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.83 (m, 4 H) 3.11 (s, 4 H) 4.22 (s, 3 H) 4.43 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 6.88 (d, *J* 8.78 Hz, 2 H) 7.20 (d, *J* 8.66 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (t, 1 H) 7.57 (t, *J* 6.10 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B42-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.27 (s, 3 H) 4.71 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 6.96 (m, 1 H) 7.32 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H).
B44-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.85 (m, 4 H) 4.27 (s, 3 H) 4.52 (d, *J* 5.97 Hz, 2 H) 6.24 (d, *J* 2.68 Hz, 1 H) 6.38 (dd, *J* 3.11, 1.89 Hz, 1 H) 7.23 (m, *J* 0.49 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.56 (m, *J* 0.98 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H)
B45-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.5-1.9 (3m, 4 H) 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H) 3.6-3.8 (2m, 2 H) 4.05 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.10 (bs, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H).
B46-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.93 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 4.19 (s, 3 H) 4.51 (d, *J*=6.34 Hz, 2 H) 6.74 - 6.82 (m, 1 H) 6.87 - 6.96 (m, 2 H) 7.16 - 7.30 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.68 (t, *J*=6.65 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B47-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (none, 2 H) 2.81 (m, 4 H) 3.10 (none, 1 H) 4.34 (s, 3 H) 7.00 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B48-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 (s, 6 H) 2.14 (s, 3 H) 2.22 (m, *J* 2.07 Hz, 6 H) 4.70 (s, 3 H) 7.19 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.48 (d, *J* 8.66 Hz, 1 H)

	7.76 (s, 1 H) 7.91 (d, *J* 8.66 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H)
B49-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 (s, 3 H) 1.04 (d, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.19 (s, 3 H) 1.4-2.4 (5m, 8H) 2.70-3.00 (2t, 4 H) 3.34 (bs, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 7.23-7.42 (3bs, 3 H) 8.20 (s, 1 H)
B50-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (m, 2 H) 1.91 (d, *J* 11.71 Hz, 2 H) 2.06 (m, 2 H) 2.73 (m, *J* 7.93, 7.44 Hz, 2 H) 2.83 (d, *J* 11.34 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 3.48 (s, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.01 (d, *J* 4.51 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.30 (m, 5 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B51-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.93 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.10 (s, 3 H) 4.60 (d, *J*=6.10 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.27 (s, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 7.77 (d, *J*=8.41 Hz, 2 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B52-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.93 (m, 2 H) 3.18 (s, 3 H) 4.63 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 7.86 (m, 3 H) 8.24 (s, 1 H).
B53-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.11 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 4.43 (s, 3 H) 7.37 (m, 4 H) 7.57 (s, 1 H) 7.74 (m, 2 H) 8.20 (m, 2 H) 8.92 (s, 1 H).
B54-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 and2.93 (2t, 4 H, *J* 8.04 Hz) 4.18 (s, 3 H) 4.49 (d, 2 H, 6.34 Hz) 7.13 (m, 1 H) 7.36 (m, 1 H) 7.42 and 7.23 (2s, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 7.73 (bs, 2 H) 8.23 (s, 1 H).
B55-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.24 (m, 2 H) 0.44 (m, 2 H) 1.13 (m, 1 H) 2.74 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.68 Hz, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 7.17 (t, *J* 5.79 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B56-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 3.51 - 3.75 (m, 2 H) 4.04 (dd, *J*=11.52, 6.77 Hz, 1 H) 4.27 (s, 3 H) 4.34 (dd, *J*=11.58, 2.19 Hz, 1 H) 4.38 - 4.48 (m, 1 H) 6.74 - 6.94 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.36 (t, *J*=5.97 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B57-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.14 (bs, 3 H) 4.62 (d, , *J* 6.22 Hz2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.60 (m, 1 H) 7.83 (bs, 1 H) 9.26 (s, 1 H).
B58-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 3.05 (m, 2 H) 3.69 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.24 (3m, 3 H) 7.32 (m, 1 H), 7.43 /m, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.51 (m, 1 H).
B59-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 and 2.93 (2t, 4 H, J 7.56) 4.18 (s, 3 H) 6.27 (2s, 2 H) 7.22 (m,

411
~~1095~~
1097

	1 H) 7.31 (2s, 2 H) 7.37-7.43 (2m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.74 (bs, 1 H) 8.24 (s, 1 H).
B30-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.72 (s, 3 H) 6.67 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 8.33 (m, 1 H) 8.35 (m, 1 H) 9.73).
B45-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50-2.00 (2m, 4 H) 3.34 (m, 2 H) 3.67-3.69 (2m, 2 H) 4.18 (m, 1 H) 4.67 (s, 3 H) 7.42 (m, 1 H) 7.74 (m, 2 H) 7.88 (m, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H).
B28-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90-2.00 (6m, 11 H) 3.34 (m, 2 H) 4.67 (s, 3 H) 7.41 (bs, 1 H) 7.48 (m, 2 H) 7.86 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H).
B29-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.04 (m, 1 H) 4.66 (s, 3 H) 7.42 (bs, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H).
B50-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.65 (s, 3 H) 7.00-8.00 (m, 9H) 9.14 (s, 1 H).
B55-X00-M01(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ ppm 0.31 (m, 2 H) 0.49 (m, 2 H) 1.25 (m, 1 H) 3.33 (m, 2 H) 4.68 (s, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H).
B01-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.84 (m, 4 H) 3.40 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 4.66 (s, 1 H) 6.96 (t, *J* 5.67 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B02-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 4.45 (m, 1 H) 7.05 (bs, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H).
B05-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.93 (m, 2 H) 4.17 (bs, 3 H) 4.55 (d, *J* 6.22 Hz, 2 H) 7.15-7.40 (m, 7H) 7.70 (bs, 1 H) 8.23 (s, 1 H).
B69-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.74 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.44 (s, 3 H) 4.32 (s, 3 H) 4.46 (d, *J*=5.73 Hz, 2 H) 5.66 (dd, *J*=3.41, 0.73 Hz, 1 H) 5.84 (d, *J*=3.29 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.28 (t, *J*=4.94 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B70-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 and 2.95 (2t, 4 H, J 7.32 Hz) 4.24 (s, 3 H) 4.57 (d, 2 H, J 6.22 Hz) 6.13 (s, 1 H) 7.23 and 7.43 (2s, 2 H) 7.64 (bs, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B71-X00-M00(C01)-D03	
B72-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 4.58 (d, *J*=6.22 Hz, 2 H) 6.53 (dd, *J*=2.50, 1.77

412
~~1099~~
1098

	Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J*=1.71, 0.49 Hz, 1 H) 7.74 - 7.77 (m, 1 H) 7.77 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.43 (dd, *J*=2.50, 0.55 Hz, 1 H)
B74-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.16 (s, 6 H) 4.43 (s, 3 H) 7.23 (bs, 1 H) 7.43 (bs, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Tabla VII

B04-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.82 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.27 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.93 (m, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 7.77 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.84 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.27 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H).
B07-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.85 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.28 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.28 (m, 1 H) 7.51 (m, 1 H) 7.89 (m, 2 H) 8.18 (bs, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.88 (s, 1 H).
B08-X00-M00(C01)-D01	
B09-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.21 (s, 3 H,) 2.45 (m, 2 H) 2.81 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.69 (m, 4 H) 4.26 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.65 (m, 1 H) 7.10 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.31 (bs, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=7.19 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.84 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.32 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.34 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.34 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C02)-D01	
B04-X00-M00(C04)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.82 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.79 (m, 2 H) 4.28 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.78 (t, *J* 5.25 Hz, OH) 4.88

413
~~1100~~
1099

	(t, *J* 5.73 Hz, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.65 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 9.44 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C06)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (t, 3 H, J=7.07 Hz) 1.33 (t, 3 H, J=7.07 Hz) 2.90 (m, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 4.07 (q, 2 H, J=7.07 Hz) 4.31 (q, 2 H, J=7.07 Hz) 5.73 (s, 2 H) 7.01 (m, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.57 (m, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.49 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C08)-D01	
B04-X00-M00(C09)-D01	
B04-X00-M00(C10)-D01	
B04-X00-M00(C05)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 3.02 (m, 2 H) 4.36 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 5.53 (q, *J* 8.90 H, 2 H) 6.90 (m, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.79 (m, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.74 (bs, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H') 2.87 (m, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 4.29 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 5.85 (q, *J* 8.90 Hz, 2 H) 6.80-7.60 (3m, 5 H) 8.43 (s, 1 H) 9.58 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C11)-D01	
B36-X00-M00(C01)-D01	
B12-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.93 (m, 8 H) 4.31 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 7.54 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 7.93 (dd, *J* 8.84, 2.50 Hz, 1 H) 8.07 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H)
B13-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.53 (m, 4 H) 2.94 (m, 8 H) 4.31 (q, *J* 7.15 Hz, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 7.14 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J* 8.72, 2.50 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.60 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C00)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.31 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.64 (m, 2 H) 8.19 (bs, 1 H)
B00-X00-M00(C03)-D01	
B00-X00-M04(C03)-D01	
B00-X00-M00(C04)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 2.76 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.94 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 2 H) 4.30 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.80 (t, J=5.79 Hz, 1 H) 4.84 (t, J=5.97 Hz, 2 H) 6.55 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C05)-D01	
B00-X00-M00(C08)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 2.83 (t, J=7.56 Hz, 2 H) 3.02 (t, J=7.38 Hz, 2 H) 4.36 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.14 (s, 2 H) 7.44 (s, 2 H) 7.83 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 7.92 - 7.99 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C09)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t,

444
~~HOT~~
1100

	J=7.13 Hz, 3 H) 2.80 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.34 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H) 6.10 (s, 2 H) 7.03 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.50 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C10)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.83 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.01 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.36 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 6.24 (s, 2 H) 7.83 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.97 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.23 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C10)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.83 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.01 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 4.35 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 6.02 (s, 2 H) 7.57 (ddd, *J*=7.53, 4.85, 1.04 Hz, 1 H) 7.68 (dt, *J*=7.99, 0.95 Hz, 1 H) 8.05 (td, *J*=7.74, 1.95 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.53 (ddd, *J*=4.88, 1.83, 0.85 Hz, 1 H)
B00-X00-M00(C16)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, 3 H, J = 7.07 Hz) 2.82 and 3.01 (2t, 4 H, J = 7.68 Hz) 4.34 (q, 2 H, J = 7.68 Hz) 6.06 (s, 2 H) 7.46-7.60 (2m, 5 H) 8.22 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C17)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, J = 7.20 Hz) 2.76 and 2.96 (2t, 4 H, J = 7.31 Hz) 4.29 (q, 2 H, J = 7.20 Hz) 6.09 (s, 2 H) 6.64 (s, 2 H) 7.34 (m, 5 H) 8.19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C20)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, J 7.19 Hz) 2.09 (m, 4 H) 3.85 (m, 4 H) 4.31 (q, 2 H, J 7.19 Hz) 5.88 (m, 1 H) 6.67 (bs, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H).
B00-X00-M00(C19)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.93 - 2.16 (m, 4 H) 2.24 - 2.43 (m, 5 H) 2.74 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.88 - 3.02 (m, 4 H) 4.31 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 5.48 - 5.69 (m, 1 H) 6.56 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D01	
B00-X00-M00(C22)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.74 - 2.06 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.73 - 2.78 (m, 2 H) 2.74 - 2.86 (m, 1 H) 2.94 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.28 - 3.36 (m, 1 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H) 4.48 - 4.59 (m, 1 H) 5.78 - 5.97 (m, 1 H) 6.61 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C23)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.32 (s, 6 H) 2.76 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.30 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.61 (m, 2 H) 6.55 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C24)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t,

	J=7.07 Hz, 3 H) 1.71 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.76 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.30 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.61 (m, 2 H) 6.55 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (m, 3 H) 2.53-2.51 (m, 6 H) 2.97 and 2.51(2t, 4 H J 7.44 Hz) 3.13 (m, 4 H) 4.30 (m, 2 H) 6.96 (m, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C21)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.89 - 1.96 (m, 2 H) 2.00 - 2.15 (m, 4 H) 2.79 - 2.89 (m, 4 H) 2.98 (t, *J*=7.87 Hz, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 4.32 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 5.48 - 5.66 (m, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 1 H) 7.21 - 7.43 (m, 7 H) 7.59 (dd, *J*=8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.43 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
B10-X00-M04(C15)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H) 2.26 (m, 7 H) 2.98 (m, 6 H) 3.33 (m, 2 H) 4.30 (q, 2 H) 6.32 (s, 2 H) 6.70 (d, 2 H) 7.33 (d, 2 H) 7.39 (m, 1 H) 7.47 (m, 2 H) 7.67 (m, 3 H) 8.42 (m, 1 H) 9.29 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C15)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (t, 3 H) 2.30 (m, 4 H) 2.52 (m, 5 H) 2.86 (m, 2 H) 3.07 (m, 4 H) 4.33 (q, 2 H) 6.03 (s, 1 H) 6.88 (d, 2 H) 7.39 (m, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.65 (m, 5 H) 8.36 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H)

Tabla VIII

B73-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J* 7.13 Hz, 3 H) 1.54 (m, 4 H) 1.70 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.77 (m, 2 H) 2.94 (t, *J* 7.74 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.30 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 7.11 (d, *J* 6.34 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B89-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.32 (t, *J* 7.13 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, *J* 12.62, 2.99 Hz, 2 H) 2.89 (m, 6 H) 3.94 (m, 3

	H) 4.05 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.30 (q, *J* 7.19 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.13 (d, *J* 5.85 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 - 1.37 (m, 5 H) 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.53 - 1.99 (m, 5 H) 2.76 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.62 - 3.77 (m, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.98 (d, *J*=5.37 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.54 (m, 2 H) 1.89 (d, *J*=12.80 Hz, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.77 (m, 4 H) 2.94 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.03 (d, *J*=6.46 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 1.58 (m, 2 H); 1.98 (m, 2 H); 2.75 (m, 2 H); 2.92 (m, 2 H); 3.30 (m, 2 H); 3.59 (m, 2 H); 3.72 (m, 1 H); 4.26 (s, 3 H); 4.29 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 7.13 (d, J=7.2 Hz, 1 H); 7.68 (m, 2 H); 7.75 (m, 1 H); 7.78 (m, 2 H); 8.20 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 1.45 (m, 2 H); 1.90 (m, 2 H); 2.19 (m, 3 H); 2.31 (m, 4 H); 2.77(m, 2 H); 2.87(m, 2 H), 2.94 (m, 2 H); 3.15(m, 4 H); 3.60 (m, 2 H); 3.87 (m, 1 H); 4.30 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 4.33 (s, 3 H), 7.13 (bs, 1 H); 8.23 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 - 1.24 (m, 4 H) 1.34 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.40 - 1.62 (m, 4 H) 2.83 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.85 - 3.87 (m, 1 H) 4.34 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 6.94 (s, 1 H) 7.05 (d, *J*=8.90 Hz, 2 H) 7.46 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.67 (m, 8 H) 1.34 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 2.85 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.28 - 3.44 (m, 1 H) 4.35 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.04 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C08)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 - 1.54 (m, 8 H) 1.34 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 2.85 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 3.25 - 3.42 (m, 1 H) 4.30 - 4.41 (m, *J*=7.07, 7.07, 7.07 Hz, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.79 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.95 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D01	
B73-X00-M00-(C19)-D01	
B91-X00-M00(C19)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, J = 7.08) 2.04 (s, 3 H) 2.75 and 2.94 (2t, 4 H, J =7.32) 4.31 (q, 2 H, *J* = 7.08) 8.26 (s, 1 H)

B73-X00-M00 (C20)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.35 (m, 3 H) 1.50 - 1.63 (m, 4 H) 1.66 - 2.17 (m, 8 H) 2.72 - 2.86 (m, 1 H) 2.76 - 2.81 (m, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.11 - 3.27 (m, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.12 - 4.23 (m, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 4.34 - 4.44 (m, 1 H) 5.82 - 5.98 (m, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C22)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, 3H, J=7.07) 2.09 (s, 3H) 2.94 and 2.76 (2t, 4H, J=7.68) 3.18 (m, 1H) 4.02 (m, 1H) 4.18 (m, 1H) 4.30 (q, 2H, J=7.07 Hz) 4.56 (m, 1H) 5.88 (m, 1H) 7.13 (bs, 1H) 8.24 (s, 1H)
B91-X00-M00(C22)-D01	
B73-X00-M00(C023)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.61 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C024)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.50 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.54 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B95-X00-M00(C01)-D01	
B91-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.49 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.65 (s, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.95 (m, 1 H) 4.30 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 1.35 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 1.43 (m, 2 H) 1.95 (dd, *J*=12.43, 2.54 Hz, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 3.92 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 4.08 (q, *J*=7.00 Hz, 2 H) 4.33 (q, *J*=7.10 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 8.25 (s, 1
B73-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 1.32 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.55 (m, 4 H) 1.70 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.64 (s, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 7.12 (d, *J*=7.19 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 1.46 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.65 (s, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 3.62 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 5 H) 8.23 (s, 1 H)

418
405
1104

B93-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.31 (t, J=7.19 Hz, 3 H) 1.59 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 2.90 (m, 2 H) 3.56 (m, 2 H) 3.87 (m, 1 H) 4.30 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 8.24 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.31 (t, J=7.19 Hz, 3 H) 1.59 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.56 (m, 2 H) 2.63 (s, 2 H) 3.59 (m, 2 H) 3.73 (m, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 4.30 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 7.14 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.73 (m, 1 H) 7.77 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B91-X00-M05	^{1}H NMR (400 MHz), DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (m, 2 H) 1.89 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.75 (m, 1 H) 2.93 (m, 2 H) 3.17 (m, 1 H) 3.64 (m, 2 H) 3.81 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.26 (m, 1 H) 4.36 (m, 2 H) 6.54 (bs, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

Tabla IX

B04-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (m, 1 H) 7.22 (bs, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.68 (m, 2 H) 8.88 (s, 1 H) 9.48 (bs, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.81 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.97 (m, 1 H) 7.29 (m, 1 H) 7.44 (bs, 1 H) 7.66 (m, 1 H) 7.98 (m, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.73 (bs, 1 H).
B07-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.81 (t, *J* 7.68 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J* 7.74 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 7.26 (dd, *J* 8.66, 0.85 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.51 (t, *J* 7.93 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J* 8.05 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.87 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	
B09-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.58 (m, 1 H) 7.00-7.40 (3m, 4 H) 8.37 (s, 1 H) 9.32 (bs, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 2.76 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.29 (s, 3 H) 6.92 (m, 2 H) 7.23 (bs, 1 H) 7.41 (bs, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.27 (bs, 1 H).
B36-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.76 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.28 (s, 3 H) 5.95 (s, 2 H) 6.84 (m, 1 H) 7.06 (m, 1 H) 7.34 (m, 1 H) 7.22 (bs, 1 H) 7.42 (bs, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.34 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C02)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 (s, 9H) 2.72 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 7.02 (m, 1 H) 7.20-7.40 (m, 3 H) 7.65 (m, 1 H) 7.67 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.21 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C04)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.78 (t, *J* 7.68 Hz, 2 H) 2.96 (t, *J* 7.74 Hz, 2 H) 3.83 (q, *J* 5.69

420
~~407~~
1106

	Hz, 2 H) 4.78 (t, *J* 5.49 Hz, 1 H) 4.84 (t, *J* 5.79 Hz, 2 H) 6.94 (t, *J* 7.38 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.67 (d, *J* 7.68 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C07)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.98 (m, 4 H) 5.47 (s, 2 H) 6.97 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (t, 4 H) 7.49 (s, 1 H) 7.65 (t, *J* 7.68 Hz, 3 H) 8.41 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C08)-D03	
B04-X00-M00(C09)-D03	
B04-X00-M00(C10)-D03	
B04-X00-M00(C05)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.86 (m, 2 H) 2.92 (m, 2 H) 5.44 (q, *J* 9.02, 2 H) 6.90 (m, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.80 (m, 3 H) 7.93 (bs, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.72 (bs, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.83 (m, 2 H) 3.00 (m, 2 H) 5.75 (q, *J* 8.90 Hz, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.40 (bs, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.56 (bs, 1 H)
B04-X00-M00(C11)-D03	
B04-X00-M00(C00)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.86 (m, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.51 (bs, 1 H) 7.89 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 9.45 (bs, 1 H) 14.03 (bs, 1 H).
B12-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.90 (m, 8 H) 4.33 (s, 3 H) 7.27 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.53 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.93 (dd, *J* 8.90, 2.44 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.76 (s, 1 H)
B13-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.92 (m, 8 H) 4.35 (s, 3 H) 7.14 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.78, 2.44 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=2.56 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.58 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C03)-D03	
B27-X00-M04(C03)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79 (s, 3 H) 1.64 (m, 2 H) 4.85 (m, 2 H) 6.67 (m, 1 H) 7.16-7.24 (m, 3 H) 7.25-7.42 (2 bs, 2 H) 9.25 (bs, 1 H).

B04-X00-M00(C21)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (dd, *J*=11.58, 4.15 Hz, 2 H) 2.01 - 2.10 (m, 2 H) 2.12 - 2.23 (m, 2 H) 2.80 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 2.88 (d, *J*=11.10 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 5.48 - 5.61 (m, 1 H) 6.99 - 7.07 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 7 H) 7.43 (s, 1 H) 7.60 (dd, *J*=8.54, 1.10 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (d, *J*=11.95 Hz, 2 H) 2.10 - 2.33 (m, 4 H) 2.70 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.93 (t, *J*=7.56 Hz, 4 H) 3.55 (s, 2 H) 5.41 - 5.69 (m, 1 H) 6.51 (s, 2 H) 7.15 - 7.43 (m, 7 H) 8.17 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.51 (m, 4 H) 2.79 (m, 4 H) 3.13 (m, 4 H) 5.46 (m, 1 H) 6.95 (m, 2 H) 7.38 (m, 2 H) 7.36 and 7.26 (2s, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H).
B04-X00-M04(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.83 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 - 7.03 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.31 (dd, *J*=8.41, 7.44 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.72 (dd, *J*=8.60, 0.91 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C05)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 - 1.78 (m, 6 H) 1.84 - 2.00 (m, 2 H) 2.78 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 4.02 - 4.20 (m, 1 H) 5.81 (q, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.22 (d, *J*=6.95 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C04)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 - 1.77 (m, 6 H) 1.84 - 2.01 (m, 2 H) 2.73 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.85 (t, *J*=6.10 Hz, 2 H) 4.09 - 4.25 (m, 1 H) 4.73 - 4.90 (m, 1 H) 4.82 (t, *J*=6.16 Hz, 2 H) 7.04 (d, *J*=5.98 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C21)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.71 AND 2.94 (2T, 4 H, J 7.80 Hz) 3.55 (s, 2 H) 4.15 (m, 1 H) 5.62 (m, 1 H) 7.25-7.36 (m, 5 H) 7.23 and 7.39 (2s, 2 H) 8.20 (s, 1 H).
B97-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.4 (s, 9H) 1.8-2.2 (2m, 2 H) 2.75 and 2.96 (2t, 4 H) 3.2-3.7 (m, 4 H) 4.2-4.4 (m, 4 H) 7.38 (s, 1 H) 7.24 and 7.44 (2s, 2 H) 8.25 (s, 1 H).
B98-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.6-2.2 (m, 2 H) 2.72 (m, 4 H) 2.94 (m, 4 H) 4.27 (s, 3 H) 4.32 (m, 1 H) 7.33 (m, 6 H) 7.43 (2s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).
B95-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.19 Hz, 3 H) 1.44 - 1.58 (m, 2 H) 1.87 - 1.94 (m, 2 H) 1.95 - 2.03 (m, 2 H) 2.35 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.73 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 2.89 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H)

	2.94 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.59 - 3.78 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.00 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C19)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.72 and 2.94 (2t, 4 H, J 7.94 Hz) 4.20 (m, 1 H) 5.60 (m, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 1.10 and 7.35 (2s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C19)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 3.18 (m, 4 H) 4.30 (m, 4 H) 5.50 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.10 and 7.36 (2s, 2 H) 8.24 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C22)-D03	
B73-X00-M00(C22)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.07 (s, 3H) 2.94 and 2.72 (2t, 4H, J=7.93) 4.18 (m, 1H) 5.83 (m, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.42 and 7.23 (2s, 2H) 8.22 (s, 1H
B73-X00-M00(C20)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.63 (m, 4 H) 1.66 - 2.15 (m, 8 H) 2.66 - 2.84 (m, 1 H) 2.72 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.08 - 3.39 (m, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.10 - 4.25 (m, 1 H) 4.31 - 4.42 (m, 1 H) 5.77 - 5.95 (m, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C16)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.64 (m, 8 H) 2.80 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 5 H) 7.61 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C17)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 - 1.87 (m, 8 H) 2.76 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.99 (s, 1 H) 6.07 (s, 2 H) 7.06 (d, *J*=7.44 Hz, 1 H) 7.13 - 7.35 (m, 6 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 - 1.68 (m, 8 H) 2.79 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.02 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.21 - 3.44 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 6.79 (d, *J*=5.85 Hz, 1 H) 7.04 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.31 (s, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.90 Hz, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 - 1.65 (m, 8 H) 2.82 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.25 - 3.44 (m, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.84 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.03 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.65 (m, 8 H) 2.82 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.13 - 3.62 (m, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.58 (ddd, *J*=7.53, 4.85, 1.04 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.68 (dt, *J*=7.93, 0.91 Hz, 1 H) 8.04 - 8.10 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.57 (ddd, *J*=4.85, 1.86, 0.85 Hz, 1 H)

B73-X00-M00(C08)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 - 1.55 (m, 8 H) 2.82 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.26 - 3.42 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.80 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 7.93 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H)

Tabla X

B89-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, *J* 12.62, 2.99 Hz, 2 H) 2.66 (m, 4 H) 2.91 (m, 2 H) 3.94 (m, 3 H) 4.04 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.18 (s, 3 H) 7.13 (d, 1 H, *J* 5.85 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.78 - 2.98 (m, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.66 - 7.71 (m, 1 H)
B04-X00-M04(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 6.95 (tt, *J*=7.35, 1.13 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=8.60, 7.38 Hz, 2 H) 7.73 (dd, *J*=8.72, 1.04 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.67 (m, 1 H) 2.75 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.82 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.19 (s, 3 H) 4.28 (m, 1 H) 6.94 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.63 (m, 2 H) 2.88 (m, 2 H) 3.58 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=6.95 Hz, 1 H) 7.68 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H) 7.72 - 7.76 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.59 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.56 (m, 2 H) 3.58 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 6.93 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.08 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D02	
B73-X00-M00(C04)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 - 1.99 (m, 8 H) 2.75 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.93 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.83 (t, 2 H) 4.10 - 4.22 (m, 1 H) 4.77 - 4.87 (m, 3 H) 7.04 (d, *J*=5.97 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 12.61 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D02	
B00-X00-M00(C21)-D02	
B04-X00-M00(C21)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 2.00 - 2.20 (m, 4 H) 2.72 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.88 (d,

	J=10.00 Hz, 2 H) 2.94 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 3.53 (s, 2 H) 5.40 - 5.54 (m, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 1 H) 7.21 - 7.39 (m, 5 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.62 (dd, J=8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.31 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D02	

Tabla XI:

B89-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J* 7.07 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, *J* 12.62, 2.99, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.91 (m, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.94 (m, 3 H) 4.04 (q, *J* 7.07 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (bs, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 2.95 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.11 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

425
HH2
1111

B100-X00-M00(C01)-D03 diclorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 - 1.57 (m, 2 H) 1.95 (d, *J*=12.19 Hz, 2 H) 2.74 - 2.83 (m, 5 H) 2.89 - 3.53 (m, 10 H) 3.65 (dd, *J*=12.50, 7.87 Hz, 4 H) 3.96 (t, *J*=10.61 Hz, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.29 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H)
B93-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ ppm 1.60 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.89 (m, 7H,) 3.55 (m, 2 H.) 3.86 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.15 (bd, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B92-X00-M00(C01)-D03 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52 (s, 2 H) 1.99 (s, 2 H) 2.78 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.01 - 3.76 (m, 3 H) 4.05 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 4.41 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.40 (m, 2 H) 7.47 (m, 4 H) 7.60 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B95-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.19 Hz, 3 H) 1.52 (m, 2 H) 1.90 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.35 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.73 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 2.89 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H) 2.94 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.00 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C00)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 7.08 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C00)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (m,1 H); 1.46 (m, 1 H); 1.90 (m, 1 H);1.96 (m, 1 H); 2.02 (s,3 H); 2.74 (d, J=5 Hz, 3 H); 2.74 (m, 2 H); 2.75 (m, 1 H); 2.95 (m, 2 H); 3.16 (m, 1 H); 3.82 (m, 1 H); 3.95 (m,1 H); 4.29 (m, 1 H); 4.31 (s, 3 H); 7.11(bs, 1 H); 8.05 (q, J=4.5 Hz, 1 H); 8.23(s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53 - 1.68 (m, 2 H) 1.92 - 2.05 (m, 2 H) 2.52 - 2.62 (m, 2 H) 2.71 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.89 - 2.98 (m, 2 H) 3.53 - 3.63 (m, 2 H) 3.65 - 3.79 (m, 1 H) 4.24 (s, 3 H) 7.10 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.65 - 7.70 (m, 2 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C023)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.61 (m, 2 H) 7.08 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C024)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.50 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, *J* 7.62 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.54 (m, 2 H) 7.08 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B79-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 - 1.82 (m, 2

426
~~413~~
1112

	H) 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.75 - 2.80 (m, 2 H) 2.97 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.01 - 3.09 (m, 2 H) 3.27 - 3.49 (m, 2 H) 3.93 - 4.10 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.59 (s, 1 H) 8.07 (q, *J*=4.47 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.44 - 8.63 (m, 1 H) 8.69 - 8.90 (m, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.62 (m, 2 H) 1.90 (d, *J*=13.05 Hz, 2 H) 2.00 - 2.08 (m, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.70 - 2.76 (m, 2 H) 2.74 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.78 - 2.84 (m, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.62 - 3.75 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.01 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 8.06 (q, *J*=4.59 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.68-2.82 (m, 4 H) 2.73 and 2.95 (2t, 4 H J 7.44 Hz) 3.67 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.01 (bs, 1 H) 8.11 (d, 1 H, *J* 4.51 Hz) 8.21 (s, 1 H)
B89-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, *J*=12.68, 2.68 Hz, 2 H) 2.70 - 2.79 (m, 5 H) 2.95 (t, *J*=7.68 Hz, 4 H) 3.84 - 3.99 (m, 3 H) 4.05 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (d, *J*=5.98 Hz, 1 H) 8.06 (q, *J*=4.39 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H), 2.74 (m, 5 H) 2.96 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.11 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D04 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 (m, 4 H) 1.73 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.79 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.21 (s, 1 H) 4.32 (s, 3 H) 7.68 - 7.92 (m, 1 H) 8.12 (q, *J*=4.39 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 - 1.51 (m, 2 H) 1.91 (dd, *J*=12.68, 3.17 Hz, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.33 (s, 4 H) 2.71 - 2.76 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.82 - 2.91 (m, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.12 - 3.18 (m, 4 H) 3.60 (dt, *J*=13.32, 3.34 Hz, 2 H) 3.80 - 3.95 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (s, 1 H) 8.06 (q, *J*=4.63 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B92-X00-M00(C01)-D04 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52 (s, 2 H) 1.99 (s, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.06 - 3.79 (m, 3 H) 4.05 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 4.41 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 3 H) 7.60 (s, 1 H) 8.10 (q, *J*=4.63 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B93-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ ppm 1.60 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.74 (m, 5 H) 2.89 (m, 3 H,) 2.95 (m, 4 H) 3.56 (m, 2 H.) 3.86 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.15 (bd, 1 H) 8.05 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H)

B96-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 2.71 - 2.77 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.93 (m, 4 H) 3.94(m, 3 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (d, *J*=4.15 Hz, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.67 - 2.77 (m, 2 H) 2.74 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.93 (m, 2 H) 3.58 (d, *J*=13.90 Hz, 2 H) 3.72 (m, 1 H) 4.24 (s, 3 H) 7.10 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.04 (q, *J*=4.59 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D26 diclorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 (m, 4 H) 1.72 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.79 (m, 2 H) 2.86 (m, 11 H) 3.01 (m, 2 H) 3.81 (s, 1 H) 4.03 (s, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.33 (m, 3 H) 7.70 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D10 diclorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 (m, 4 H) 1.72 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.79 (m, 2 H) 2.82 (d, *J*=2.2 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 3.0-3.7 (m, 6 H) 4.21 (m, 1 H) 4.32 (s, 3 H) 4.60 (m, 1 H) 4.80 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 8.26 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (m, 4 H) 1.71 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.76 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.22 (d, *J*=5.68 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 7.10 (bd, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (t, *J*=5.68 Hz, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (m, 4 H) 1.71 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.81 (d, *J*=5.68 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 7.07 (m, 2 H) 7.38 (bs, 1 H) 8.015 (t, *J*=5.68 Hz, 1 H)8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 - 1.61 (m, 4 H) 1.64 - 1.78 (m, 2 H) 1.87 - 2.01 (m, 2 H) 2.67 - 2.89 (m, 4 H) 3.35 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.06 (d, *J*=6.58 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.88 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (m, 4 H) 1.71 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.23 (s, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 2.71 (m, 2 H) 2.91 (m, 4 H) 4.17 (m, 1 H) 4.37 (s, 3 H) 5.09 (m, 1 H) 7.07 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.28 (m, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (m, 3 H) 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.17 (s, 6 H) 2.45 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.04 (m, 1 H) 4.17 (m, 1 H) 4.32 (s, 3 H) 7.08 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.91 (d, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.23 (s, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.70 (m, 2 H) 2.90 (m, 4 H) 3.56 (m, 2 H) 3.72 (m, 1 H) 4.28 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 7.11 (d, *J* 6.83 Hz, 1 H) 7.24

	(m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.40 (m, 2 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.18 (s, 1 H) 8.27 (m, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (m, 3 H) 1.61 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.19 (s, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.72 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 3.73 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 7.09 (m, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.19 (s, 1 H)
B91-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.43 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.62 (s, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.28 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 7.12 (d, *J*=4.15 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D03 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.34 (s, 6 H) 1.38 - 1.49 (m, 2 H) 1.89 - 1.99 (m, 2 H) 2.65 (s, 2 H) 2.90 - 3.04 (m, 2 H) 3.90 - 4.00 (m, 3 H) 4.06 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.29 (s, 3 H) 7.31 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.41 (s, 2 H)
B73-X00-M03(C01)-D03 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 1.51 - 1.77 (m, 6 H) 1.85 - 2.04 (m, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.34 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.50 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 3.10 (m, 2 H) 3.62 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.47 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.52 (s, 2 H) 2.59 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.51 Hz, 3 H) 3.57 (m, 2 H) 3.71 (m, 1 H) 4.22 (s, 3 H) 7.11 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.11 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 2.02 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.89 (m, 5 H) 3.55 (m, 2 H) 3.85 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.15 (bd, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B91-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.87 - 2.00 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.62 (s, 2 H) 2.71 - 2.84 (m, 1 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 3.83 (d, *J*=12.93 Hz, 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.13 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 8.13 (q, *J*=4.72 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M03(C01)-D04 clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 1.50 - 1.65 (m, 4 H) 1.67 - 1.78 (m, 2 H) 1.88 - 2.08 (m, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.63 Hz, 3 H) 4.09 - 4.24 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.84 (s, 1 H) 8.20 (q, *J*=4.51 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) [illegible]

	1.50 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.51 Hz, 3 H) 3.14 (m, 2 H) 3.63 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 4.43 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.39 (m, 2 H) 7.47 (m, 3 H) 8.13 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.52 (s, 2 H) 2.59 (m, 2 H) 2.75 (d, *J*=4.51 Hz, 3 H) 3.57 (m, 2 H) 3.71 (m, 1 H) 4.22 (s, 3 H) 7.11 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.11 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 2.02 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.75 (d, 3 H) 2.89 (m, 5 H) 3.55 (m, 2 H) 3.85 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.16 (bd, 1 H) 8.13 (d, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 1.35 - 1.50 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.64 (s, 2 H) 2.86 - 3.06 (m, 2 H) 3.84 - 4.00 (m, 3 H) 4.05 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.25 (d, *J*=5.73 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.92 (t, *J*=5.79 Hz, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D138	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.22 (s, 6 H) 1.42 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 3.0 (m, 5 H) 3.54 (m, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.95 (m, 3 H) 4.05 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.92 (t, *J*=5.79 Hz, 1 H)

Tabla XII

	M+H	Time	Method
B89-X00-M03(C01)-D05	444.23	2.07	2
B89-X00-M03(C01)-D31	500.29	2.6	2
B89-X00-M03(C01)-D32	500.29	2.44	2
B89-X00-M03(C01)-D33	488.24	2.65	2
B89-X00-M03(C01)-D136	541.32	1.73	2
B89-X00-M03(C01)-D137	515.3	1.79	2
B89-X00-M03(C01)-D17	555.33	1.88	2
B89-X00-M03(C01)-D76	541.32	2	2
B89-X00-M03(C01)-D78	486.28	2.29	2
B89-X00-M03(C01)-D79	516.29	1.91	2
B89-X00-M03(C01)-D14	496.3	3.16	2
B89-X00-M03(C01)-D80	486.28	2.21	2
B89-X00-M03(C01)-D44	519.28	2.49	2
B89-X00-M03(C01)-D81	539.34	1.98	2

431
418
1117

B89-X00-M03(C01)-D12	486.28	2.55	2
B89-X00-M03(C01)-D25	467.24	2.66	2
B89-X00-M03(C01)-D82	486.28	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D83	530.26	2.41	2
B89-X00-M03(C01)-D84	519.28	2.66	2
B89-X00-M03(C01)-D85	487.27	2.18	2
B89-X00-M03(C01)-D60	548.29	2.83	2
B89-X00-M03(C01)-D86	499.31	1.8	2
B89-X00-M03(C01)-D87	548.29	2.94	2
B89-X00-M03(C01)-D88	510.31	3.37	2
B89-X00-M03(C01)-D89	481.26	2.51	2
B89-X00-M03(C01)-D90	504.24	3.03	2
B89-X00-M03(C01)-D91	514.27	2.82	2
B89-X00-M03(C01)-D92	498.28	2.25	2
B89-X00-M03(C01)-D93	540.32	2.49	2
B89-X00-M03(C01)-D94	474.26	2.65	2
B89-X00-M03(C01)-D04	442.25	2.48	2
B89-X00-M03(C01)-D95	502.27	2	2
B89-X00-M03(C01)-D34	548.29	2.8	2
B89-X00-M03(C01)-D96	510.24	3.09	2
B89-X00-M03(C01)-D97	486.28	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D45	519.28	2.52	2
B89-X00-M03(C01)-D98	500.29	2.43	2
B89-X00-M03(C01)-D99	528.29	2.86	2
B89-X00-M03(C01)-D100	526.31	2.22	2
B89-X00-M03(C01)-D06	472.26	2.15	2
B89-X00-M03(C01)-D101	514.31	2.62	2
B89-X00-M03(C01)-D102	456.26	2.67	2
B89-X00-M03(C01)-D103	512.29	2.03	2
B89-X00-M03(C01)-D104	486.28	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D105	512.2	2.15	2
B89-X00-M03(C01)-D106	498.31	3.22	2
B89-X00-M03(C01)-D107	512.25	2.52	2
B89-X00-M03(C01)-D108	615.33	2.98	2
B89-X00-M03(C01)-D109	561.32	3.4	2
B89-X00-M03(C01)-D110	515.27	1.99	2
B89-X00-M03(C01)-D111	528.32	2.76	2
B89-X00-M03(C01)-D112	533.29	2.76	2
B89-X00-M03(C01)-D113	512.29	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D114	583.33	2.9	2
B89-X00-M03(C01)-D115	525.32	1.91	2

B89-X00-M03(C01)-D116	539.34	1.95	2
B89-X00-M03(C01)-D117	514.31	2.64	2
B89-X00-M03(C01)-D118	500.29	2.52	2
B89-X00-M03(C01)-D119	502.27	2.02	2
B89-X00-M03(C01)-D120	482.28	3.06	2
B89-X00-M03(C01)-D121	553.32	2.32	2
B89-X00-M03(C01)-D122	526.31	2.38	2
B89-X00-M03(C01)-D123	498.28	2	2
B89-X00-M03(C01)-D124	456.26	2.25	2
B89-X00-M03(C01)-D125	602.26	3.64	2
B89-X00-M03(C01)-D126	584.3	3.2	2
B89-X00-M03(C01)-D127	603.33	3.08	2
B89-X00-M03(C01)-D128	565.35	1.99	2
B89-X00-M03(C01)-D129	527.34	1.91	2
B89-X00-M03(C01)-D130	541.35	1.93	2
B89-X00-M03(C01)-D131	525.32	1.78	2
B89-X00-M03(C01)-D132	616.36	2.25	2
B89-X00-M03(C01)-D133	603.33	3.37	2
B89-X00-M03(C01)-D134	521.29	3.11	2
B89-X00-M03(C01)-D135	498.28	2.03	2

Tabla XIII

B04-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.72 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.79 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.97 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (t, *J*=7.38 Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.68 (d, *J*=7.56 Hz, 2 H) 8.06 (q, *J*=4.35 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (m, 4 H) 2.83 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.49 (t, *J* 6.77 Hz, 2 H) 3.83 (t, *J* 6.58 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.97 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, *J* 7.44 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 4.43 (d, *J* 6.34 Hz, 2 H) 6.97 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (m, 7 H) 7.72 (d, *J* 7.5 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.71 (t, *J* 6.4 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)

433
A1120
1119

B04-X00-M00(C01)-D10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65-3.5 (m, 15 H) 4.35 (s, 3 H) 6.98 (t, *J* 7.4 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J* 8.29, 7.56 Hz, 2 H) H) 7.73 (d, *J* 7.5 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88 (d, *J* 6.71 Hz, 6 H) 1.86 (m, 1 H) 2.83 (dd, *J* 8.05, 7.19 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J* 7.74 Hz, 2 H) 3.07 (t, *J* 6.58 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 6.97 (tt, *J* 7.32, 1.10 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.47, 7.50 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.09 (t, *J* 6.16 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.43 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 6.98 (m, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.41, 7.44 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 7.99 (t, *J* 5.49 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (m, 6 H) 1.83 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 2.9-3.5 (m, 8 H) 4.36 (s, 3 H) 6.97 (m, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.09 (t, *J* 6.16 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (m, 4 H) 1.70 (m, 2 H) 1.85 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 3.0 (m, 2 H) 4.21 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 6.97 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, *J* 7.44 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (s, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.06 (m, 8 H) 4.42 (s, 3 H) 6.75 (m, 1 H) 6.99 (t, *J* 7.32 Hz, 1 H) 7.20 (t, *J* 8.05 Hz, 1 H) 7.32 (m, 3 H) 7.55 (bs, 1 H) 7.72 (dd, *J* 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 8.45(s, 1 H) 9.55 (s, 1 H) 9.91 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.84 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (d, *J* 6.10 Hz, 2 H) 6.25 (dd, *J* 3.17, 0.85 Hz, 1 H) 6.40 (dd, *J* 3.17, 1.83 Hz, 1 H) 6.97 (m, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.54, 7.44 Hz, 2 H) 7.57 (dd, *J* 1.83, 0.85 Hz, 1 H) 7.72 (dd, *J* 8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.54 (t, *J* 6.04 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.7 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.2-3.7 (m, 12 H) 4.35 (s, 3 H) 6.98 (m, 1 H) 7.32 (dd, *J* 8.54, 7.44 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.38 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D04]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (d, *J*=10.73 Hz, 2 H) 2.11 - 2.31 (m, 4 H) 2.70 (t, *J*=7.93 Hz, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.86 - 3.02 (m, *J*=7.56, 7.56 Hz, 4 H) 3.55 (s, 2 H) 5.50 - 5.62 (m, 1 H) 6.51 (s, 2 H) 7.19 - 7.39 (m, 5 H) 7.93 - 8.04 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C01)-D18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (m, 2 H) 3.03

	(m, 2 H) 4.40 (s, 3 H) 6.61 (bs, 2 H) 7.18 (m, 1 H) 7.87 (m, 1 H) 8.18 (m, 1 H) 8.22 (m, 1 H) 8.37 (m, 1 H) 9.46 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C01)-D27	
B04-X00-M04(C01)-D27	
B04-X00-M00(C21)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 (d, *J*=9.76 Hz, 2 H) 2.00 - 2.10 (m, 2 H) 2.13 - 2.28 (m, 2 H) 2.81 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 2.88 (d, *J*=11.22 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.51 (s, 2 H) 4.42 - 4.50 (m, *J*=6.46 Hz, 2 H) 5.49 - 5.62 (m, 1 H) 6.99 - 7.40 (m, 13 H) 7.61 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.68 (t, *J*=6.16 Hz, 1 H) 9.44 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.85 (m, 4 H) 3.01 (m, 2 H) 3.49 (m, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.97 (m, 1 H) 7.31 (m, 7 H) 7.72 (dd, *J* 8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.18 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.81 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.85 (d, *J*=4.39 Hz, 3 H) 2.94 - 3.07 (m, 4 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 3.51 (d, *J*=11.83 Hz, 2 H) 3.73 (d, *J*=13.66 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.99 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.60 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.08 (q, *J*=4.67 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.55 (m, 4 H) 2.80 (m, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 3.10 (m, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 4.44 (d, *J* 6.34 Hz, 2 H) 6.92 (d, *J* 9.02 Hz, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.32 (m, 4 H) 7.72 (d, *J* 7.5 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, *J* 6.4 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.80 (t, 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.09 (bs, 4 H), 3.34 (m, 4 H), 4.34 (s, 3 H), 4.40 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 7.15 (t, 2 H), 7.37 (t, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.74 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.80 (t, 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.09 (bs, 4 H), 3.34 (m, 4 H), 3.74, (s, 3 H), 4.33 (d+s, 5 H), 6.90 (t, 4 H), 7.25 (d, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.60 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.52 (m, 4 H), 2.80 (t, 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.09 (bs, 4 H), 4.35 (s, 3 H), 4.50 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 7.55 (m, 4 H), 7.69 (d, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.87 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.47 (m, 4 H), 2.78 (t, 2 H), 2.96 (t, 2 H), 3.08 (m, 4 H), 4.35 (s, 3 H), 5.15 (m, 1 H), 6.91 (d, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.33 (t, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 9.25 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C19)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 2.24

	(s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 3.12 (m, 4 H) 5.44 (m, 1 H) 6.95 (m, 2 H) 7.38 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 3 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.07 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.18 (m, 1 H) 7.37 (m, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (m, 1 H) 8.79 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.95 (m, 15 H) 4.33 (s, 3 H) 4.43 (d, *J*=5.97 Hz, 2 H) 6.25 (dd, *J*=3.17, 0.85 Hz, 1 H) 6.40 (dd, *J*=3.23, 1.89 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.56 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.57 (dd, *J*=1.83, 0.85 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.52 (t, *J*=6.16 Hz, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 12 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 7.99 (t, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.64 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.13 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.54 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (d, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.78 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.60 (s, 3 H) 4.32 (s, 3 H) 4.39 (d, 2 H) 5.89 (m, 1 H) 5.97 (m, 1 H) 6.64 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.26 (t, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.82 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 4.46 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.33 (d, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.52 (d, 2 H) 8.88 (t, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 7.72 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.46 (m, 1 H) 8.55 (m, 1 H) 8.83 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (m, 3 H) 2.53 (m, 4 H) 2.78 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 3.74 (m, 2 H) 4.37 (m, 3 H) 5.00 (t, 1 H) 5.03 (m, 1 H) 6.92 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.39 (m, 2 H) 7.54 (m, 2 H) 8.27 (d, 1 H) 8.34 (m, 1 H) 9.26 (m, 1 H)

436

H23

J122

B10-X00-M00(C01)-D60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.74 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 5.01 (m, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.53 (d, 2 H) 8.27 (d, *J*=8.29 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.39 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.18 (m, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.81 (t, 1 H) 9.26 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.87 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.77 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.88 (td, *J*=8.75, 6.40 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.52 (m, 10 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.08 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.16 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.66 (s, 3 H) 4.30 (d, *J*=5.97 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 5.94 (s, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.23 (t, *J*=5.97 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 4.58 (d, *J*=6.22 Hz, 2 H) 6.91 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 6.96 (dd, *J*=5.06, 3.48 Hz, 1 H) 7.01 (dd, *J*=3.41, 1.10 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=5.06, 1.28 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.74 (t, *J*=6.22 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.26 Hz, 3 H) 1.86 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.78 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.88 (m, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.83 (m, 4 H) 2.90 (m, 3 H) 3.09 (m, 4 H) 3.18 (s, 3 H) 4.30 (d, *J*=17.68 Hz, 6 H) 4.69 (s, 2 H) 4.97 (s, 2 H) 6.91 (m, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.29 (m, 5 H) 7.52 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m,

	4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.13 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.41 (d, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.51 (m, 2 H) 8.66 (d, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 6.94 (d, 2 H) 7.22 (m, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.54 (d, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 4.92 (d, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.57 (m, 6 H) 7.85 (m, 1 H) 7.96 (m, 1 H) 8.24 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.32 (d, *J*=5.85 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 5.98 (s, 2 H) 6.80 (dd, *J*=7.93, 1.59 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=2.56 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=8.05 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.63 (t, *J*=6.40 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D37	*^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (d, J=7.07* Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.78 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.15 (t, *J*=8.96 Hz, 2 H) 7.46 (dd, *J*=8.54, 5.61 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.49 (d, *J*=8.41 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92 (m, 2 H) 1.18 (m, 4 H) 1.67 (m, 5 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.98 (t, 2 H) 3.08 (m, 6 H) 4.33 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.05 (t, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.33 (m, 3 H) 7.41 (m, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.79 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.53 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.47 (m, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.53 (m, 10 H) 2.80 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.10 (m, 4 H) 3.58 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.18 (m, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.26 (m, 1 H) 7.35 (m, 2 H) 7.44 (m, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H)

438
425
1324

	3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 6.36 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.28 (m, 2 H) 7.36 (t, J=7.50 Hz, 4 H) 7.41 (m, 4 H) 7.54 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.70 (d, J=8.90 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (m, 11 H) 1.12 (d, J=6.83 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, J=7.62 Hz, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.82 (m, 1 H) 4.33 (s, 3 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.54 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=9.27 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.78 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.30 (s, 3 H) 3.60 (dd, J=9.94, 5.18 Hz, 1 H) 3.78 (dd, J=10.00, 7.93 Hz, 1 H) 4.37 (s, 3 H) 5.23 (m, 1 H) 6.92 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.30 (m, 3 H) 7.43 (m, 2 H) 7.54 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.68 (m, 6 H) 2.04 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.78 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.91 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.28 (m, 5 H) 7.42 (s, 1 H) 7.54 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.86 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.77 (m, 2 H) 2.83 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 5.20 (m, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.16 (m, 4 H) 7.53 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.14 (d, J=9.02 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.80 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.15 (t, J=8.66 Hz, 2 H) 4.33 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 4.50 (t, J=8.72 Hz, 2 H) 6.69 (d, J=8.17 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.05 (dd, J=8.11, 1.89 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.56 (t, J=6.34 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.93 (m, 4 H) 3.08 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 5.52 (q, J=8.17 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.24 (m, 4 H) 7.54 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.27 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (m, 4 H) 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 6.93 (d, 2 H) 7.16 (m, 1 H) 7.25 (m, J=10.00 Hz, 4 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.76 (t, 2 H) 2.88 (t, 2 H) 3.08 (m,

	4 H) 4.37 (s, 3 H) 6.93 (d, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.48 (m, 2 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.48 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.18 (m, 2 H) 7.31 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.68 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.34 (s, 3 H) 4.39 (d, 2 H) 6.83 (m, 1 H) 6.90 (m, 4 H) 7.24 (t, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.67 (t, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.35 (s, 3 H) 4.41 (d, 2 H) 6.92 (m, 3 H) 7.01 (m, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.38 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (t, *J*=7.56 Hz, 6 H) 2.29 (s, 3 H) 2.55 (m, 4 H) 2.56 (q, *J*=7.68 Hz, 4 H) 2.83 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.00 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.11 (m, 4 H) 4.40 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.14 (d, *J*=7.68 Hz, 2 H) 7.22 (dd, *J*=8.29, 6.83 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.73 (s, 6 H) 4.34 (s, 3 H) 4.36 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 6.38 (t, *J*=2.32 Hz, 1 H) 6.50 (d, *J*=2.19 Hz, 2 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.64 (t, *J*=6.28 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.84 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.05 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.41 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.10 (tt, *J*=7.39, 1.14 Hz, 1 H) 7.34 (dd, *J*=8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.83 (dd, *J*=8.66, 1.10 Hz, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 10 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.12 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.39 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.34 (m, 2 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.79 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.35 (m, 4 H) 3.65 (dd, 1 H) 3.90 (dd, 1 H) 4.37 (s, 3 H) 5.25 (m, 1 H) 6.92 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.29 (m, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 7.47 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.82 (d, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.81 (m, 4 H) 3.11 (m, 6 H) 3.34 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 4.52 (m, 1 H) 5.38 (m, 1 H) 5.44 (d, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.22

	(m, 3 H) 7.53 (d, 2 H) 7.70 (m, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D165	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.74 (t, 2 H) 2.87 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.35 (m, 8 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 7.52 (d, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D144	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 (s, 3 H) 2.24 (m, 7 H) 2.47 (m, 4 H) 2.78 (m, 6 H) 3.08 (m, 4 H) 3.46 (m, 2 H) 3.55 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 6.93 (d, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.35 (m, 4 H) 7.54 (d, 2 H) 8.35 (m, 2 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D164	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.55 (m, 8 H) 4.34 (s, 3 H) 6.00 (d, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.34 (m, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 7.52 (d, 2 H) 8.24 (d, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.53 (m, 4 H) 2.83 (m, 2 H) 3.00 (m, 6 H) 4.36 (s, 3 H) 4.44 (d, J=6.34 Hz, 2 H) 7.01 (dd, J=9.94, 8.96 Hz, 1 H) 7.27 (m, 5 H) 7.37 (dd, J=8.29, 2.19 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=15.36, 2.44 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.71 (t, J=6.34 Hz, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.54 (m, 4 H) 2.82 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (m, 6 H) 4.36 (s, 3 H) 4.41 (d, J=6.34 Hz, 2 H) 7.01 (dd, J=9.94, 8.96 Hz, 1 H) 7.15 (t, J=8.96 Hz, 2 H) 7.37 (m, 3 H) 7.67 (dd, J=15.43, 2.38 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.75 (t, J=6.28 Hz, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (s, 9 H) 2.71 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 6.91 (d, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.51 d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 2.71 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.42 (d, 2 H) 6.91 (d, 2 H) 7.34 (m, 5 H) 8.35 (a, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (s, 9 H) 2.69 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.31 (m, 2 H) 7.54 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.86 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (s, 9 H) 1.70 (s, 6 H) 2.69 (m, 4 H) 2.77 (t, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.51 (d, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 2.69

	(s, 4 H) 2.79 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, *J*=7.86 Hz, 2 H) 3.08 (s, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.53 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.47 (d, *J*=7.19 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 2.52 (m, 4 H) 2.68 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.92 (m, 4 H) 3.07 (m, 4 H) 3.56 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.16 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.51 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 2.66 (s, 4 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J*=7.62 Hz, 2 H) 3.06 (s, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.34 (s, 3 H) 4.40 (d, *J*=6.22 Hz, 2 H) 6.82 (ddd, *J*=8.20, 2.59, 0.91 Hz, 1 H) 6.90 (m, 4 H) 7.24 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.90 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.67 (t, *J*=6.34 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.80 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.34 (m, 5 H) 7.55 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.41 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.15 (m, 2 H) 7.36 (m, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.74 (t, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (d, 3 H) 2.79 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (m, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 7.33 (t, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.55 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.90 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.40 (m, 2 H) 6.94 (m, 2 H) 7.37 (m, 3 H) 7.55 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.81 (m, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (m, 3 H) 1.81 (m, 2 H) 2.78 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.88 (m, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.55 (m, 2 H) 8.34 (m, 1 H) 8.37 (d, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 (m, 2 H) 2.78 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.88 (m, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.33 (m, 5 H) 7.55 (m, 2 H) 8.34 (m, 1 H) 8.40 (m, 1 H) 9.27 (m, 1 H)

442
H29
1128

B19-X00-M00(C01)-D61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (m, 3 H) 2.96 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.33 (m, 5 H) 7.55 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.27 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.91 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (m, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.18 (m, 4 H) 7.55 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.96 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.74 (m, 6 H) 4.37 (s, 3 H) 5.02 (m, 2 H) 6.93 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.39 (m, 2 H) 7.56 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.27 (d, *J*=8.29 Hz, 1 H) .35 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.01 (m, 4 H) 3.07 (s, 4 H) 3.77 (m, 4 H) 4.38 (m, 3 H) 4.46 (m, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.57 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.58 (m, 2 H) 8.88 (m, 1 H) 9.31 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.77 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 2.90 (m, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.32 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.56 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 5 H) 2.78 (m, 5 H) 3.05 (m, 4 H) 3.56 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.30 (m, 9 H) 8.34 (m, 1 H) 8.40 (m, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.87 (m, 4 H) 3.06 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.54 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.42 (m, 8 H) 7.86 (m, 1 H) 8.11 (d, 1 H) 8.35 (m, 1 H) 9.28 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (m, 4 H) 2.52 (s, 6 H) 2.87 (d, 4 H) 3.05 (s, 4 H) 3.76 (s, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 7.30 (m, 9 H) 8.35 (m, 2 H) 9.28 (m, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.82 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.13 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.36 (s, 3 H) 4.40 (d, 2 H) 6.59 (m, 1 H) 6.83 (m, 1 H) 6.90 (m, 2 H) 7.14 (m, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 8.40 (s, 1 H) 8.67 (t, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.13 (m, 4 H) 3.73 (m, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 5.00 (m, 2 H) 6.59 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.25 (m, 7 H) 8.26 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.14 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 6.59 (m, 1 H) 6.71 (m, 1 H) 7.24 (m, 7

	H) 8.40 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.83 (m, 10 H) 3.12 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 6.58 (ddd, *J*=8.14, 2.29, 0.67 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=7.99 Hz, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 8.35 (d, *J*=8.66 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.81 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 3.14 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.53 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 6.58 (dd, *J*=8.11, 2.26 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.48 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.29 (s, 3 H) 2.49 (m, 8 H) 2.80 (t, *J*=7.68 Hz, 3 H) 2.97 (m, 3 H) 3.14 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.14 (m, 1 H) 6.58 (dd, *J*=8.17, 1.83 Hz, 1 H) 7.15 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 7.26 (m, 3 H) 7.33 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.83 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 7.23 (m, 3 H) 7.34 (m, 3 H) 7.65 (d, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.71 (t, 1 H) 9.50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.83 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 7.23 (d, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 7.65 (d, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.87 (t, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.79 (t, 2 H) 2.91 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 7.21 (m, 3 H) 7.32 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.41 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 7.15 (dd, 2 H) 7.23 (d, 2 H) 7.46 (dd, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.50 (d, 1 H) 9.49 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 5.52 (d, 1 H) 7.23 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 4 H) 7.46 (m, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 8.12 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (m, 4 H) 2.83 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 3.01 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 3.43 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.44 (d, *J*=6.46 Hz, 2 H) 7.25 (m, 3 H) 7.32 (m, 4 H) 7.68 (d, *J*=8.17 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.71 (t, *J*=6.28 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 10 H)

444
~~437~~
1130

	2.81 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.59 (m, 8 H) 4.39 (s, 3 H) 5.18 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 8.40 (m, 2 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.36 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.91 (t, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 7.25 (m, 3 H) 7.32 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.37 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.54 (d, 1 H) 7.25 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 8.12 (d, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (m, 4 H) 2.37 (m, 4 H) 2.82 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.44 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 7.16 (m, 1 H) 7.24 (m, 6 H) 7.66 (d, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (m, 4 H) 2.36 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.35 (m, 6 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.35 (m, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 8.40 (m, 2 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.38 (m, 10 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.40 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 8.35 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.38 (m, 4 H) 2.92 (m, 4 H) 3.44 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.39 (m, 5 H) 6.90 (m, 4 H) 7.25 (m, 2 H) 7.57 (m, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.38 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 3.44 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.42 (s, 3 H) 5.53 (m, 1 H) 6.93 (m, 1 H) 7.47 (m, 8 H) 7.82 (m, *J*=39.51 Hz, 2 H) 8.12 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.55 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (m, 4 H) 2.38 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 3.45 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 4.42 (s, 3 H) 6.93 (m, 1 H) 7.25 (m, 7 H) 7.57 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.38 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 3.45 (m, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 3.73 (m, 2 H) 4.42 (m, 3 H) 5.00 (m, 2 H) 6.92 (m, 1 H) 7.32 (m, 6 H) 7.57 (m, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 8.27 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (m, 4 H) 2.38 (m, 4 H) 2.98 (m, 4 H) 3.44 (m, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 4.40 (s, 3 H) 6.92 (m, 1 H) 7.20 (m, 6 H) 7.58 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.20 (m, 2 H)

445
434
1130

B105-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.52 (m, 8 H) 2.81 (m, 4 H) 3.45 (m, 2 H) 3.60 (s, 4 H) 4.42 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 6.92 (m, 1 H) 7.25 (m, 6 H) 7.57 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.34 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.40 (m, 8 H) 2.80 (t, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.40 (s, 3 H) 6.91 (m, 1 H) 7.32 (m, 4 H) 7.42 (m, 2 H) 7.55 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (m, 4 H) 2.20 (m, 3 H) 2.40 (m, 8 H) 2.82 (t, 2 H) 2.98 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 6.90 (m, 1 H) 7.25 (m, 6 H) 7.56 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 2.42 (m, 8 H) 2.82 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.41 (s, 3 H) 5.53 (d, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.46 (m, 2 H) 7.56 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 7.87 (s, 2 H) 8.12 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.54 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 2.39 (m, 8 H) 2.83 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.38 (s, 3 H) 4.41 (d, 2 H) 6.83 (m, 1 H) 6.90 (m, 3 H) 7.24 (m, 2 H) 7.56 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.68 (t, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (m, 1 H) 1.95 (m, 1 H) 2.09 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.82 (m, 5 H) 3.00 (t, 2 H) 3.34 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 4.65 (m, 1 H) 7.02 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.33 (m, 4 H) 7.62 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.67 (t, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 1.79 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.68 (m, 2 H) 2.78 (t, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.42 (m, 1 H) 6.97 (d, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.58 (d, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 (d, 3 H) 1.84 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.79 (m, 4 H) 2.96 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.43 (m, 1 H) 5.15 (m, 1 H) 6.97 (d, 2 H) 7.15 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.58 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.47 (d, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.42 (m, 2 H) 2.79 (m, 6 H) 4.36 (m, 4 H) 5.52 (d, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.56 (d, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 8.11 (d, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (m, 2 H) 2.80 (m, 4 H) 2.99 (t, 2 H) 4.35 (m, 4 H) 4.44 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.31 (m, 2

446
432
1131

	H) 7.57 (d, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.85 (t, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (m, 4 H) 2.20 (m, 3 H) 2.37 (m, 4 H) 2.55 (m, 4 H) 2.88 (m, *J*=59.63 Hz, 6 H) 4.28 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 5.35 (none, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.31 (m, 5 H) 7.56 (m, 2 H) 8.35 (m, 2 H) 9.32 (m, 6 H)
B103-X00-M00(C01)-D39	*^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (s, 4 H) 1.91 (m, 4 H) 2.20 (m, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.87 (m, J=66.33 Hz, 4 H) 3.04 (m, 2 H) 4.28 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 5.08 (m, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.38 (m, 7 H) 8.35 (m, 2 H) 9.32 (m, 1 H)*
B103-X00-M00(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.78 (m, *J*=106.57 Hz, 4 H) 2.41 (m, 7 H) 2.87 (m, *J*=68.16 Hz, 4 H) 3.73 (m, 2 H) 4.28 (m, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 5.00 (m, 2 H) 6.93 (m, 2 H) 7.32 (m, 5 H) 7.56 (m, 2 H) 8.26 (m, 1 H) 8.36 (m, 1 H) 9.32 (m, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (m, 4 H) 1.79 (m, *J*=107.43 Hz, 4 H) 2.43 (m, 7 H) 2.88 (m, *J*=66.33 Hz, 4 H) 4.29 (m, 1 H) 4.34 (m, 3 H) 6.93 (m, 2 H) 7.22 (m, 5 H) 7.56 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.86 (m, 1 H) 9.32 (m, 1 H)
B00-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 6 H) 2.71 (t, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 3.57 (m, 4 H) 4.36 (m, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.55 (s, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 8.36 (d, 1 H).
B00-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.71 (t, 2 H) 2.94 (t, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 6.56 (s, 2 H) 7.31 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.82 (t, 1 H).
B113-X00-M00(C01)-D44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.83 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 7.16 (m, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 7.71 (m, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.87 (t, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B112-X00-M00(C01)-D09	*^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.84 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 3.01 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.44 (d, J=6.34 Hz, 2 H) 7.26 (m, 5 H) 7.36 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 8.72 (t, J=6.40 Hz, 1 H) 9.68 (s, 1 H)*
B04-X04-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.87 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 7.25 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.51 (m, 3 H) 7.66 (m, 2 H) 8.55 (s, 1 H)
B10-X00-M04(C15)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.85 (m, 6 H) 3.05 (m, 4 H) 3.33 (m, 5 H) 6.28 (s, 2 H) 6.80 (d, 2 H) 7.33 (s, 2 H) 7.47 (m, 7 H) 7.63 (d, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B09-X00-M04(C03)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79 (m, 9 H) 1.64 (t, 2 H) 2.86 (m, 15 H) 4.84 (t, 2 H) 6.67 (m, 1 H) 7.21

	(m, 3 H) 7.39 (s, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C14)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (t, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.61 (q, 2 H) 2.84 (t, 2 H) 3.03 (m, 6 H) 6.16 (s, 2 H) 6.75 (d, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.29 (br. s, 2 H) 7.36 (d, 2 H) 7.45 (br. s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C14)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (t, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.46 (m, 4 H) 2.60 (q, 2 H) 2.85 (t, 2 H) 3.02 (m, 6 H) 4.41 (d, 2 H) 6.18 (s, 2 H) 6.74 (d, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.31 (m, 4 H) 7.37 (d, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.23 (s, 3 H) 6.96 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H)
B36-X00-M00(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 4.28 (s, 3 H) 5.95 (s, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 7.06 (dd, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)

Tabla XIV

B107-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 6 H) 2.80 (t, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.57 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.18 (m, 1 H) 6.60 (m, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 7.42 (m, 6 H) 8.40 (m, 2 H) 9.35 (s, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (m, 10 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.34 (m, 10 H) 4.41 (s, 3 H)

448
434
1133

	5.17 (m, 1 H) 6.93 (m, 1 H) 7.34 (m, 4 H) 7.42 (m, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 8.41 (m, 2 H) 9.54 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.21 (m, 5 H) 2.52 (m, 4 H) 2.65 (m, 2 H) 2.79 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.56 (m, 4 H) 4.29 (m, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.56 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 9.32 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D38	*^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.80 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.33 (m, 6 H) 3.56 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.23 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.65 (d, 2 H) 8.40 (m, 2 H) 9.50 (s, 1 H)*
B104-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 2.42 (m, 13 H) 2.81 (t, *J*=7.80 Hz, 2 H) 2.95 (m, 3 H) 3.44 (s, 2 H) 3.57 (m, 4 H) 4.41 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 6.90 (d, *J*=7.56 Hz, 1 H) 7.24 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 7.33 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.57 (dd, *J*=8.29, 0.98 Hz, 1 H) 7.76 (t, *J*=1.95 Hz, 1 H) 8.41 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B110-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (m, 6 H) 2.73 (m, 16 H) 3.57 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.70 (s, 2 H) 8.42 (m, 2 H) 9.55 (s, 1 H)
B106-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.52 (m, 7 H) 2.81 (m, 8 H) 3.56 (m, 4 H) 4.41 (m, 4 H) 5.17 (m, 1 H) 6.60 (m, 1 H) 7.26 (m, 5 H) 7.44 (m, 3 H) 8.42 (m, 2 H) 9.50 (s, 1 H)
B111-X00-M00(C01)-D38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (t, *J*=7.19 Hz, 3 H) 2.46 (m, 5 H) 2.80 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.93 (m, 3 H) 3.56 (q, 4 H) 4.03 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 5.16 (m, 1 H) 6.20 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H) 7.24 (t, *J*=7.32 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 7.42 (m, 3 H) 8.36 (s, 1 H) 8.41 (d, *J*=6.95 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H)

Tabla XV

B19-X00-M03(C01)-D01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 2.71 (s, 2 H) 3.01 - 3.08 (m, 4 H) 3.70 - 3.80 (m, 4 H) 4.32 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.30 (s, 1 H)

4449
~~1135~~
1134

Tabla XVI

B04-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.73 (s, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.98 (tt, *J* 7.36, 1.13, 1.10 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.47, 7.38 Hz, 2 H) 7.71 (dd, *J* 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H) 12.84 (s, 1 H)
B12-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.45 (s, 4 H) 2.61 (s, 2 H) 2.84 (t, *J* 4.51 Hz, 4 H) 4.18 (s, 3 H) 7.52 (d, *J* 9.02 Hz, 1 H) 7.94 (dd, *J* 8.90, 2.44 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.63 (s, 1 H)
B13-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.61 (s, 2 H) 2.94 (t, *J* 4.51 Hz, 4 H) 4.20 (s, 3 H) 7.12 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J* 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
B00-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.51 (s, 2 H) 4.16 (s, 3 H) 6.37 (s, 2 H) 8.07 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.58 (s, 2 H) 3.01 – 3.09 (m, 4 H) 3.71 – 3.79 (m, 4 H) 4.18 (s, 3 H) 6.91 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.57 (d, *J*=9.15

	Hz, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.76 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H) 2.96 (m, 6 H) 4.27 (s, 3 H) 6.99 (dd, *J*=10.00, 8.90 Hz, 1 H) 7.38 (ddd, *J*=8.87, 2.47, 0.85 Hz, 1 H) 7.68 (dd, *J*=15.49, 2.44 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
B13-X00-M02(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (s, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.91 (s, 2 H) 2.94 (t, *J* 4.39 Hz, 4 H) 4.25 (s, 3 H) 7.13 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J* 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H)
B12-X00-M02(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.45 (s, 4 H) 2.84 (t, *J* 4.63 Hz, 4 H) 2.91 (s, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 7.52 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.93 (dd, *J* 8.78, 2.32 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H)
B04-X00-M02(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.92 (s, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 6.98 (tt, *J* 7.33, 1.10, 1.07 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J* 8.41, 7.44 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J* 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.56 (s, 1 H) 12.80 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.89 (s, 2 H) 3.07 (m, 4 H) 4.21 (s, 3 H) 6.89 (d, *J*=9.17 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=9.17 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H)

Tabla XVII

B19-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.02 – 3.09 (m, 4 H) 3.72 – 3.79 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, *J*=4.63 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.50 – 2.57 (m, 4 H) 2.70 (s, 2 H) 3.04 – 3.13 (m, 4 H) 4.26 (d, *J*=5.85 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.94 (t, *J*=5.85 Hz, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.47 – 2.59 (m, 4 H) 2.69 (s, 2 H) 3.02 – 3.16 (m, 4 H) 3.83 (d, *J*=5.73 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.12 (t, *J*=5.67 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D162 Sal de triclorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.70 (s, 2 H) 2.85 (d, *J*=4.63 Hz, 3 H) 2.95 – 3.05 (m, 2 H) 3.11 – 3.25 (m, 2 H) 3.52 (d, *J*=11.46 Hz, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.74 (d, *J*=13.66 Hz, 2 H) 4.00 (d, *J*=5.97 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.99 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.60 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.54 (t, *J*=6.04 Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 10.23 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (s, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.50 – 2.57 (m, 4 H) 2.71 (s, 2 H) 3.07 – 3.13 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.06 – 7.15 (m, 1 H) 7.31 – 7.40 (m, 2 H) 7.55 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.80 (dd, *J*=8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.29 (s, 1 H) 10.29 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.70 (s, 2 H) 2.84 (d, *J*=4.15 Hz, 3 H) 3.03 (t, *J*=12.56 Hz, 2 H) 3.10 – 3.25 (m, 2 H) 3.36 – 3.55 (m, 2 H)

	3.74 (d, *J*=13.05 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 4.45 (d, *J*=6.34 Hz, 2 H) 7.00 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.21 – 7.29 (m, 1 H) 7.31 – 7.36 (m, 4 H) 7.59 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.77 (t, *J*=6.34 Hz, 1 H) 9.46 (s, 1 H) 10.46 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.48 – 2.56 (m, 4 H) 2.67 (s, 2 H) 3.04 – 3.14 (m, 4 H) 3.71 (t, *J*=6.04 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.96 (t, *J*=5.61 Hz, 1 H) 5.02 (dt, *J*=7.83, 6.20 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.22 – 7.28 (m, 1 H) 7.34 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 7.38 – 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (d, *J*=8.17 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.45 - 2.54 (m, 4 H) 2.61 - 2.72 (m, 2 H) 3.07 - 3.12 (m, 4 H) 3.61 - 3.68 (m, *J*=12.44, 5.12 Hz, 1 H) 3.80 (dd, *J*=12.44, 9.51 Hz, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 5.27 (td, *J*=9.21, 5.00 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.38 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.93 (d, *J*=9.02 Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.54 Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 2.17 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 2.45 (m, 6 H) 2.65 (s, 2 H) 3.04 (m, 4 H) 4.04 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 6.90 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.49 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.91 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.93 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.32 Hz, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=9.32 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

Tabla XVIII

	M+H	Time 1	Method
B10-X00-M03(C01)-D136	560.34	2.2	1
B10-X00-M03(C01)-D26	532.34	2.25	1
B10-X00-M03(C01)-D86	518.33	2.43	1
B10-X00-M03(C01)-D137	534.32	2.34	1
B10-X00-M03(C01)-D116	558.36	2.45	1
B10-X00-M03(C01)-D79	535.31	2.5	1
B10-X00-M03(C01)-D123	517.3	2.67	1
B10-X00-M03(C01)-D135	517.3	2.64	1
B10-X00-M03(C01)-D138	505.3	2.63	1
B10-X00-M03(C01)-D139	506.29	2.45	1

453
~~1139~~
1138

B10-X00-M03(C01)-D95	521.29	2.77	1
B10-X00-M03(C01)-D119	521.29	2.77	1
B10-X00-M03(C01)-D81	558.36	2.6	1
B10-X00-M03(C01)-D115	544.34	2.45	1
B10-X00-M03(C01)-D105	531.31	2.9	1
B10-X00-M03(C01)-D140	545.33	2.87	1
B10-X00-M03(C01)-D100	545.33	3.05	1
B10-X00-M03(C01)-D82	505.3	3.1	1
B10-X00-M03(C01)-D97	505.3	3.19	1
B10-X00-M03(C01)-D121	572.34	3.23	1
B10-X00-M03(C01)-D06	491.28	2.93	1
B10-X00-M03(C01)-D104	505.3	3.21	1
B10-X00-M03(C01)-D113	531.31	3.07	1
B10-X00-M03(C01)-D63	549.29	3.45	1
B10-X00-M03(C01)-D131	519.31	3.47	1
B10-X00-M03(C01)-D102	475.29	3.54	1
B10-X00-M03(C01)-D122	545.33	3.32	1
B10-X00-M03(C01)-D85	506.29	3.24	3
B10-X00-M03(C01)-D93	559.34	3.61	1
B10-X00-M03(C01)-D94	493.28	3.58	1
B10-X00-M03(C01)-D60	567.31	3.92	1
B10-X00-M03(C01)-D117	533.33	3.77	1
B10-X00-M03(C01)-D34	567.31	3.99	1
B10-X00-M03(C01)-D67	567.31	4.21	1
B10-X00-M03(C01)-D108	634.35	4.07	1
B10-X00-M03(C01)-D91	533.29	4.01	1
B10-X00-M03(C01)-D114	602.35	4.1	1
B10-X00-M03(C01)-D14	515.32	4.64	1
B10-X00-M03(C01)-D141	552.31	4.34	1
B10-X00-M03(C01)-D109	580.34	4.89	1
B10-X00-M03(C01)-D107	531.28	3.56	1

Tabla XIX

B04-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.71 (s, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.97 (tt, *J* 7.38, 1.10 Hz, 1 H) 7.31 (m, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.71 (dd, *J* 8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)

454
~~440~~
1139

B12-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.72 (s, 2 H) 2.87 (d, *J* 4.63 Hz, 3 H) 3.35 (m, 8 H) 4.34 (s, 3 H) 7.21 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.59 (dd, *J* 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.68 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H)
B13-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.73 (s, 2 H) 2.88 (d, *J* 4.63 Hz, 3 H) 3.32 (m, 8 H) 4.32 (s, 3 H) 7.33 (s, 1 H) 7.54 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 8.01 (dd, *J* 8.72, 2.38 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J* 2.56 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 3.00 – 3.13 (m, 4 H) 3.70 – 3.80 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.92 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.51 – 7.59 (m, 3 H) 8.34 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B13-X00-M02(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (m, 6 H) 2.86 (d, *J* 4.39 Hz, 3 H) 2.95 (s, 2 H) 3.34 (m, 8 H) 4.37 (s, 3 H) 7.21 (d, *J* 8.78 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.58 (dd, *J* 8.84, 2.50 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 9.71 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H)
B12-X00-M02(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (m, 6 H) 2.88 (d, *J* 4.39 Hz, 3 H) 2.96 (s, 2 H) 3.38 (m, 8 H) 4.35 (s, 3 H) 7.29 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.54 (d, *J* 8.90 Hz, 1 H) 8.00 (dd, *J* 8.66, 2.32 Hz, 1 H) 8.15 (d, *J* 2.44 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 9.89 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H)
B04-X00-M02(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (s, 6 H) 2.95 (s, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.98 (tt, *J* 7.35, 1.04, 0.98 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.31 (dd, *J* 8.35, 7.50 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.72 (dd, *J* 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.93 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.32 Hz, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=9.32 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

Tabla XX

B10-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.44 - 2.54 (m, 4 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.04 - 3.13 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.91 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, *J*=4.84 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B09-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.70 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.13 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.59 (d, *J*=7.31 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=7.68 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B101-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.55 - 3.62 (m, 13 H) 2.71 (s, 2 H) 2.75 - 2.79 (m, *J*=4.76 Hz, 3 H) 4.33 (s, 3 H) 7.25 (d, *J*=10.24 Hz, 2 H) 7.69 (d, *J*=7.80 Hz, 2 H) 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.02 - 3.09 (m, 4 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.93 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, *J*=4.63 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

456
1142
1141

B107-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.70 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.06 - 3.13 (m, 4 H) 3.73 - 3.78 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.59 (dd, *J*=7.93, 2.07 Hz, 1 H) 7.16 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 7.23 (t, *J*=2.01 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=7.74, 1.40 Hz, 1 H) 8.16 (q, *J*=4.59 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H)
B102-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.35 (s, 4 H) 2.70 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.43 (s, 2 H) 3.58 (s, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 7.25 (s, 2 H) 7.66 (s, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B105-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 7 H) 2.38 (s, 4 H) 2.71 (s, 2 H) 2.77 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.44 (s, 2 H) 3.58 (s, 5 H) 4.36 (s, 3 H) 6.87 - 6.99 (m, 1 H) 7.25 (t, *J*=7.56 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=6.71 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H)
B103-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 1.64 - 2.07 (m, 4 H) 2.37 - 2.62 (m, 5 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.63 Hz, 3 H) 2.81 - 3.00 (m, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 4.34 - 4.46 (m, 1 H) 6.94 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 7.58 (d, *J*=9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, *J*=4.55 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B106-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 1.70 - 2.18 (m, 4 H) 2.59 (s, 3 H) 2.71 (s, 2 H) 2.77 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.93 - 3.50 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.40 - 4.57 (m, 1 H) 6.61 (dd, *J*=7.93, 2.07 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 8.12 - 8.19 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B120-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 - 1.24 (m, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.79 - 3.52 (m, 9 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.15 (q, *J*=4.63 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B173-X00-M03(C01)-D04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.40 – 2.50 (m, 4 H) 2.68 (s, 2 H) 2.74 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 3.53 (s, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 4.30 (s, 3 H) 6.98 (d, 1 H) 7.06 (dd, 1 H) 7.23 (d, 1 H) 8.14 (q, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 10 (bs, 1 H)

Tabla XXI

	M+H	RT	método
B121-X00-M03(C01)-D04	442.514	4.40	1
B122-X00-M03(C01)-D04	393.461	4.70	1
B123-X00-M03(C01)-D04	380.422	3.42	1

457
443
1142

B124-X00-M03(C01)-D04	379.434	4.86	1
B125-X00-M03(C01)-D04	406.503	5.60	1
B126-X00-M03(C01)-D04	395.433	4.37	1
B127-X00-M03(C01)-D04	442.514	4.90	1
B128-X00-M03(C01)-D04	406.46	5.40	1
B114-X00-M03(C01)-D04	393.461	4.35	1
B129-X00-M03(C01)-D04	406.46	4.10	1
B11-X00-M03(C01)-D04	393.461	4.50	1
B130-X00-M03(C01)-D04	406.46	4.10	1
B131-X00-M03(C01)-D04	449.524	6.10	1
B168-X00-M03(C01)-D04	420.487	4.50	1
B132-X00-M03(C01)-D04	448.54	6.14	1
B133-X00-M03(C01)-D04	412.466	4.90	1
B134-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.90	1
B135-X00-M03(C01)-D04	406.46	4.80	1
B21-X00-M03(C01)-D04	429.498	4.66	1
B136-X00-M03(C01)-D04	439.489	4.76	1
B137-X00-M03(C01)-D04	409.46	4.7	1
B138-X00-M03(C01)-D04	393.461	5.02	1
B139-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.77	1
B140-X00-M03(C01)-D04	393.46	4.62	1
B141-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.60	1
B142-X00-M03(C01)-D04	395.433	4.05	1
B143-X00-M03(C01)-D04	406.503	6.10	1
B144-X00-M03(C01)-D04	446.568	6.27	1
B145-X00-M03(C01)-D04	420.53	3.41	1
B17-X00-M03(C01)-D04	434.557	5.27	1
B146-X00-M03(C01)-D04	488.648	4.6	1
B147-X00-M03(C01)-D04	420.53	3.58	1
B148-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.33	1
B149-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.60	1
B150-X00-M03(C01)-D04	492.549	3.85	1
B151-X00-M03(C01)-D04	486.566	5.38	1
B152-X00-M03(C01)-D04	510.632	6.60	1
B153-X00-M03(C01)-D04	512.604	5.55	1
B154-X00-M03(C01)-D04	506.576	5.34	1
B155-X00-M03(C01)-D04	504.604	5.03	1
B156-X00-M03(C01)-D04	489.593	4.45	1
B13-X00-M03(C01)-D04	496.028	4.28	1
B117-X00-M03(C01)-D04	540.479	4.38	1
B157-X00-M03(C01)-D04	512.604	5.80	1
B158-X00-M03(C01)-D04	466.53	5.73	1
B159-X00-M03(C01)-D04	510.532	4.94	1
B160-X00-M03(C01)-D04	491.609	3.71	1
B161-X00-M03(C01)-D04	490.577	5.41	1
B162-X00-M03(C01)-D04	448.584	3.95	1
B163-X00-M03(C01)-D04	476.594	3.82	1
B164-X00-M03(C01)-D04	434.557	3.69	1
B165-X00-M03(C01)-D04	436.486	4.44	1
B109-X00-M03(C01)-D04	479.573	3.93	1

458
~~1144~~
1143

B166-X00-M03(C01)-D04	483.545	5.07	1
B12-X00-M03(C01)-D04	529.58	4.66	1
B167-X00-M03(C01)-D04	505.635	3.75	1

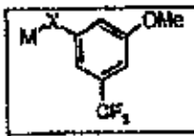
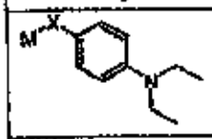
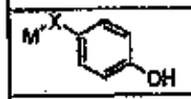
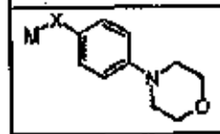
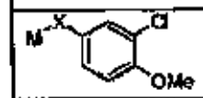
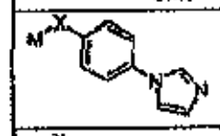
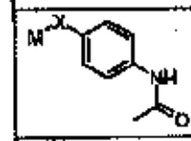
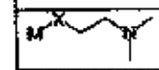
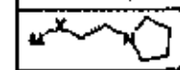
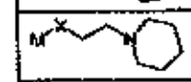
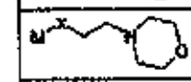
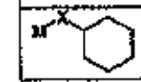
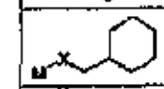
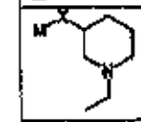
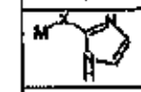
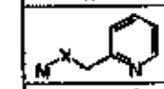
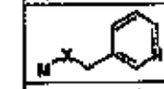
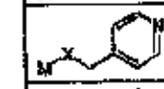
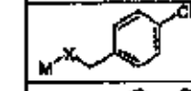
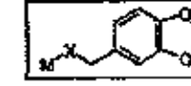
En donde para las tablas anteriores, los fragmentos denotados como B, X, M, C y D son los siguientes:

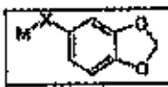
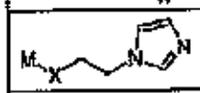
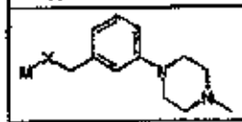
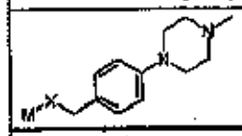
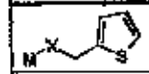
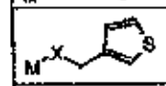
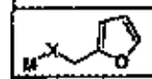
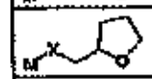
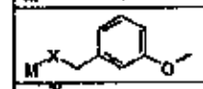
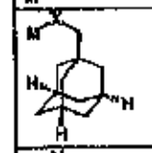
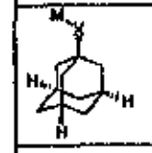
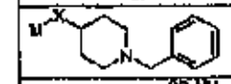
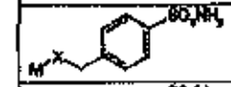
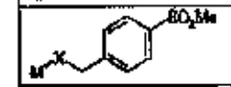
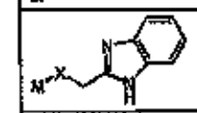
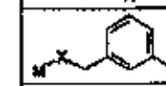
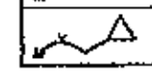
Tabla I

459
1145
1144

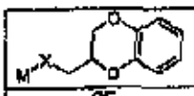
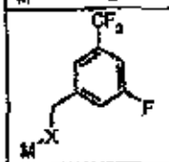
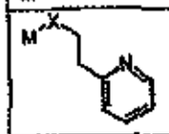
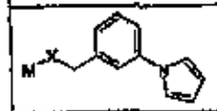
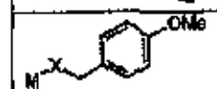
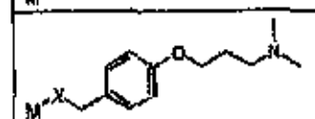
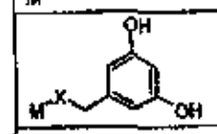
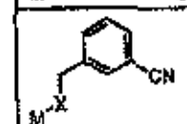
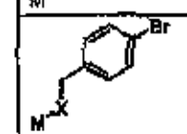
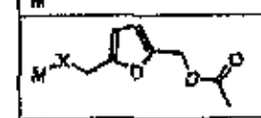
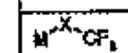
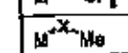
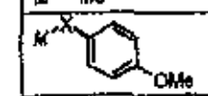
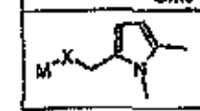
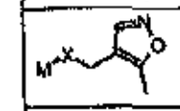
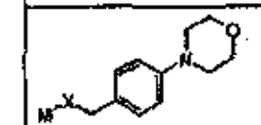
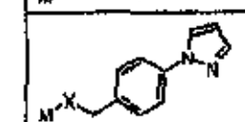
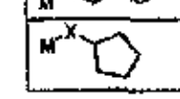
TABLA DE GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B00
	B01
	B02
	B03
	B04
	B05
	B06
	B07
	B08
	B09
	B10
	B11
	B12
	B13
	B14
	B15

460
~~1146~~
1145

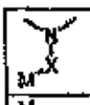
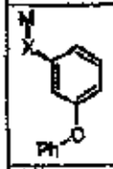
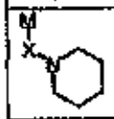
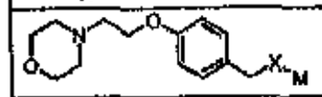
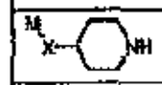
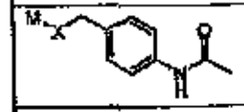
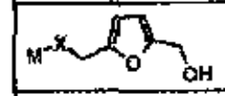
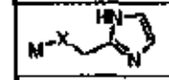
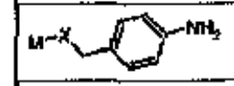
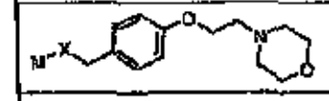
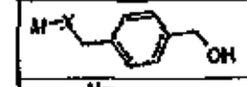
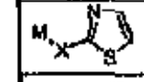
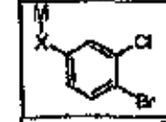
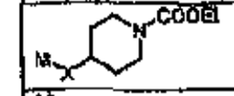
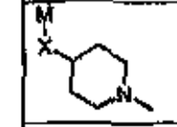
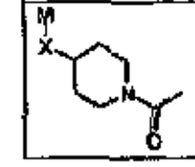
	B16
	B17
	B18
	B19
	B20
	B21
	B22
	B23
	B24
	B25
	B26
	B27
	B28
	B29
	B30
	B31
	B32
	B33
	B34
	B35

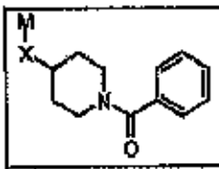
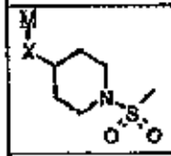
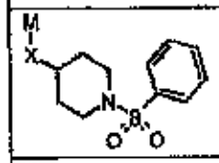
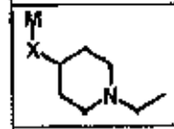
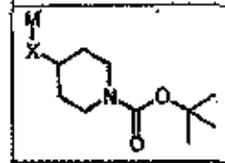
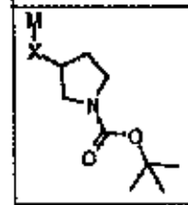
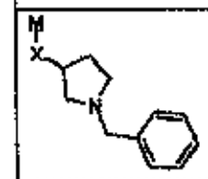
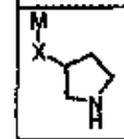
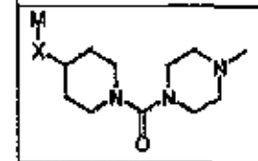
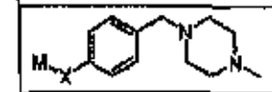
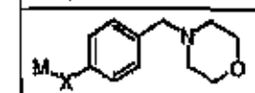
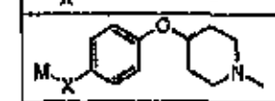
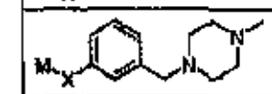
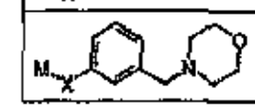
	B36
	B37
	B38
	B39
	B40
	B41
	B42
	B43
	B44
	B45
	B46
	B47
	B48
	B49
	B50
	B51
	B52
	B53
	B54
	B55

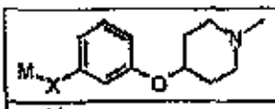
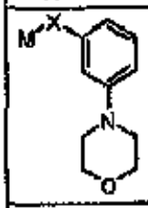
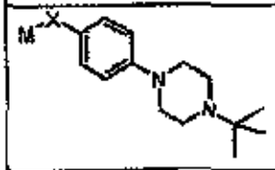
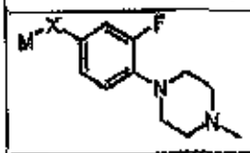
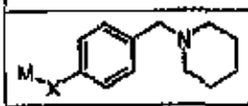
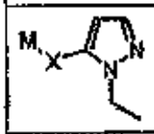
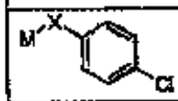
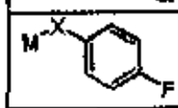
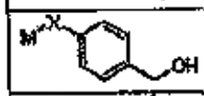
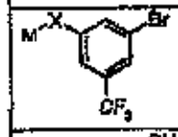
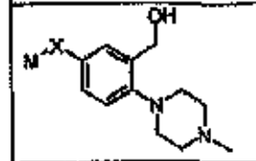
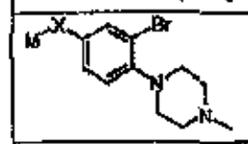
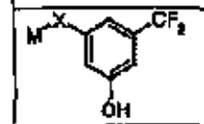
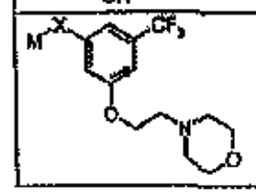
462
~~1148~~
1147

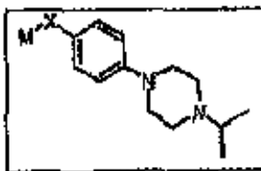
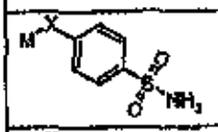
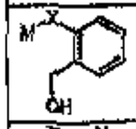
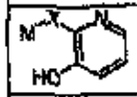
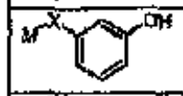
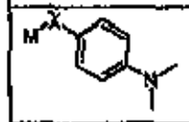
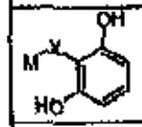
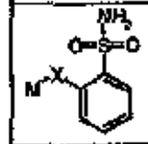
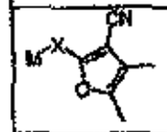
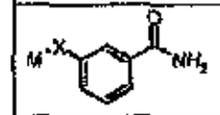
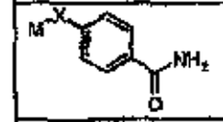
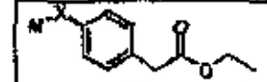
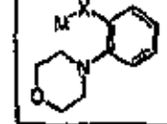
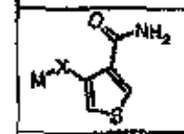
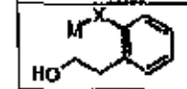
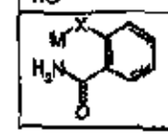
	B56
	B57
	B58
	B59
	B60
	B61
	B62
	B63
	B64
	B65
	B66
	B67
	B68
	B69
	B70
	B71
	B72
	B73

463
1149
1148

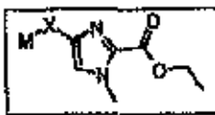
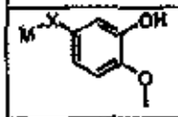
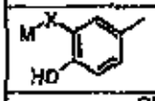
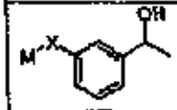
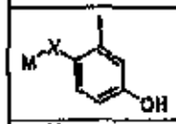
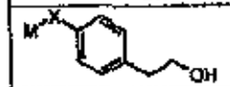
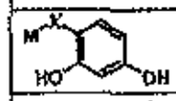
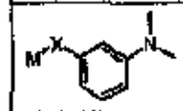
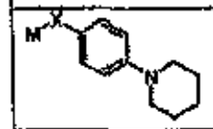
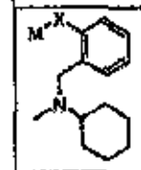
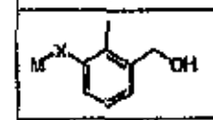
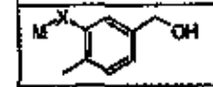
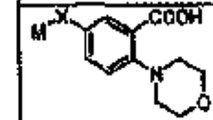
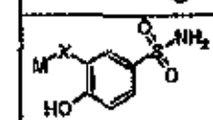
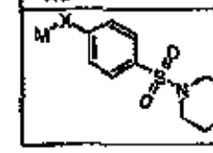
	B74
	B75
	B76
	B77
	B78
	B79
	B80
	B81
	B82
	B83
	B84
	B85
	B86
	B87
	B88
	B89
	B90
	B91

	B92
	B93
	B94
	B95
	B96
	B97
	B98
	B99
	B100
	B101
	B102
	B103
	B104
	B105

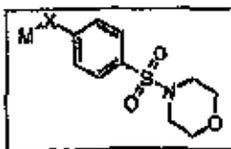
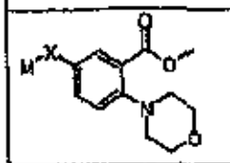
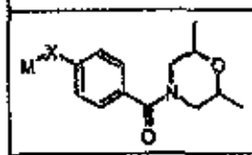
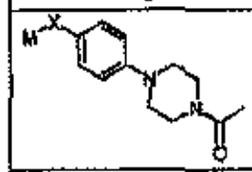
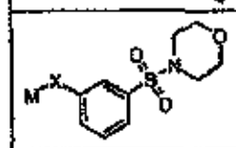
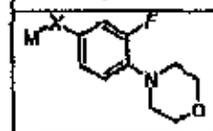
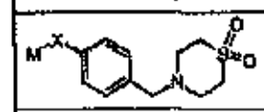
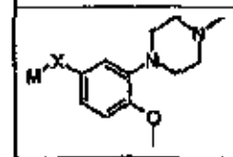
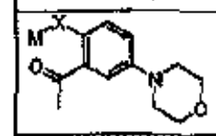
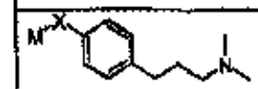
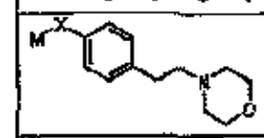
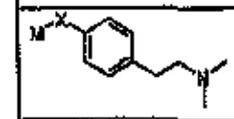
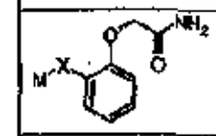
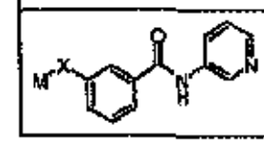
	B106
	B107
	B108
	B109
	B110
	B111
	B112
	B113
	B114
	B115
	B116
	B117
	B118
	B119

	B120
	B121
	B122
	B123
	B124
	B125
	B126
	B127
	B128
	B129
	B130
	B131
	B132
	B133
	B134
	B135

~~467~~
~~1153~~
1152

	B136
	B137
	B138
	B139
	B140
	B141
	B142
	B143
	B144
	B145
	B146
	B147
	B148
	B149
	B150
	B151
	B152

~~468~~
~~459~~
1153

	B153
	B154
	B155
	B156
	B157
	B158
	B159
	B160
	B161
	B162
	B163
	B164
	B165
	B166

469
~~1155~~
1154

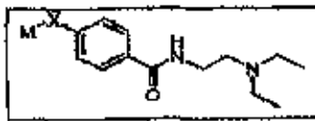
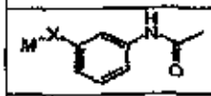
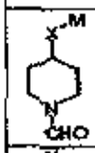
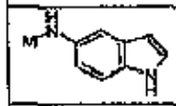
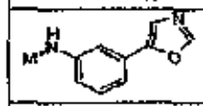
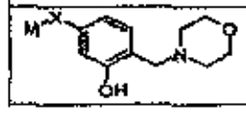
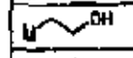
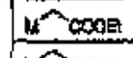
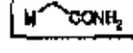
	B167
	B168
	B169
	B170
	B171
	B172
	B173

Tabla II

TABLA DE LIGADORES X	
Fragmento	Código
-NH-M	X00
-CONH-M	X01
-NHCONH-M	X02
-O-M	X03
-S-M	X04
$-SO_2-M$	X05
-M	X06

Tabla III

TABLA DE GRUPOS C	
Fragmento	Código
M-H	C00
M-Me	C01
M-tBu	C02
	C03
	C04
	C05
	C06
	C07

470
456
1155

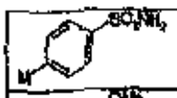
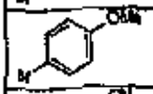
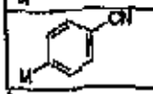
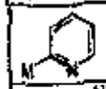
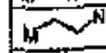
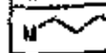
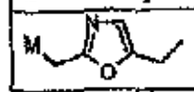
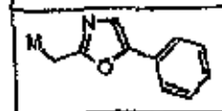
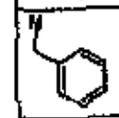
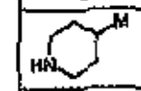
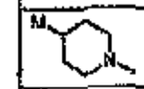
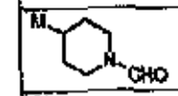
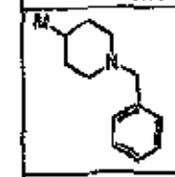
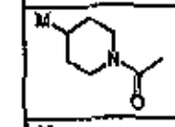
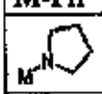
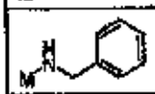
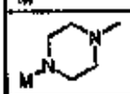
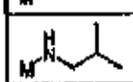
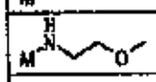
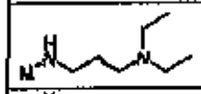
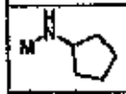
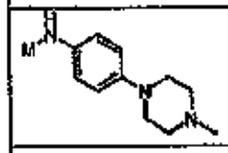
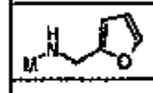
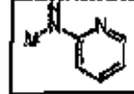
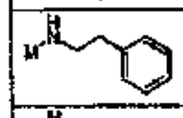
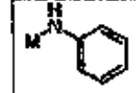
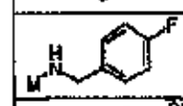
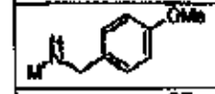
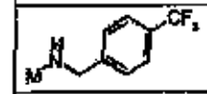
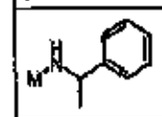
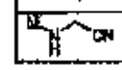
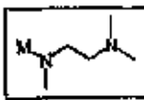
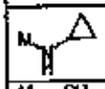
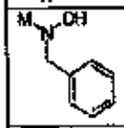
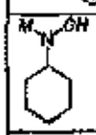
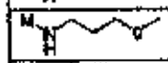
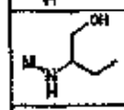
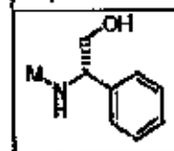
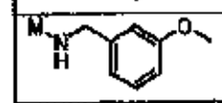
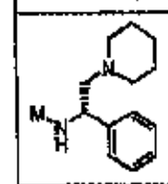
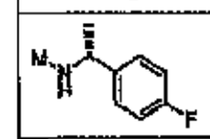
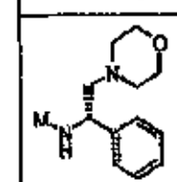
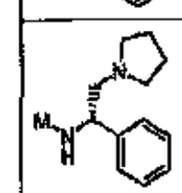
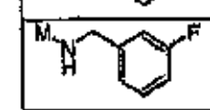
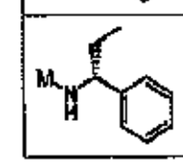
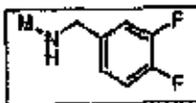
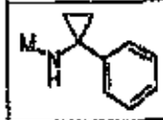
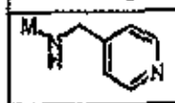
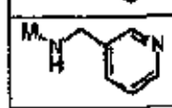
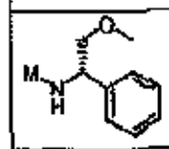
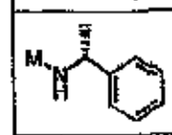
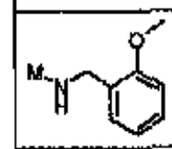
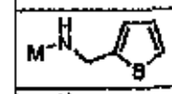
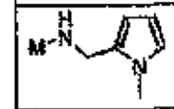
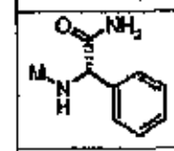
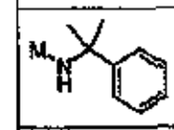
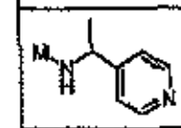
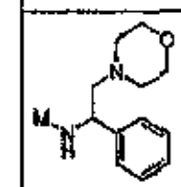
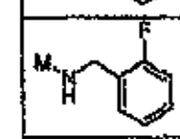
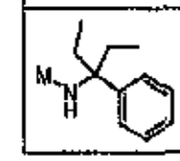
	C08
	C09
	C10
	C11
	C12
	C13
	C14
	C15
	C16
	C17
	C18
	C19
	C20
	C21
	C22
	C23
	C24

Tabla IV

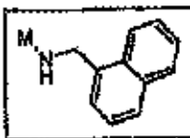
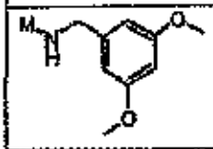
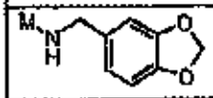
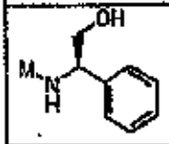
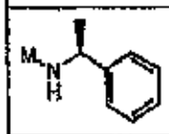
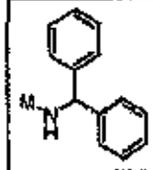
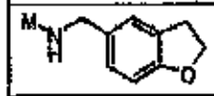
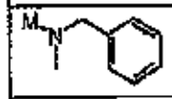
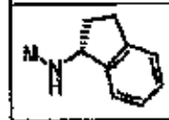
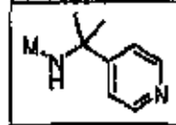
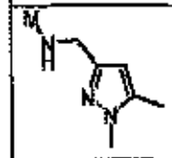
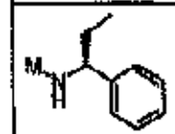
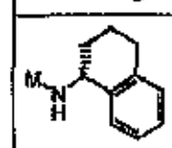
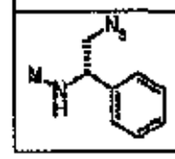
TABLA DE GRUPOS D	
Fragmento	Código
M-OMe	D00
M-OEt	D01
M-OH	D02

M-NH_2	D03
	D04
M-NH-OH	D05
	D06
M-Ph	D07
	D08
	D09
	D10
	D11
	D12
	D13
	D14
	D15
	D16
	D17
	D18
	D19
	D20
	D21
	D22
	D23
	D24
	D25

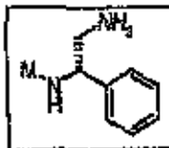
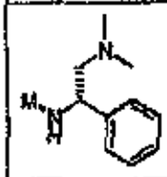
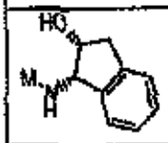
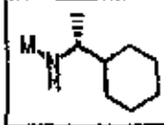
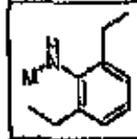
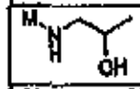
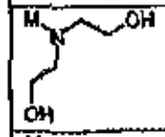
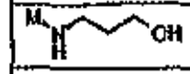
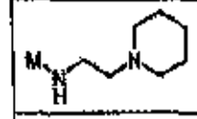
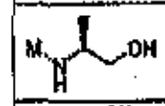
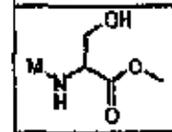
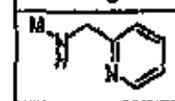
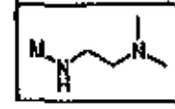
	D26
	D27
	D28
	D29
	D30
	D31
	D32
	D33
	D34
	D35
	D36
	D37
	D38
	D39
	D40
	D41

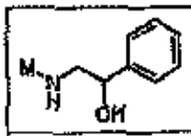
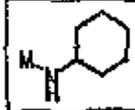
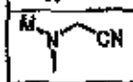
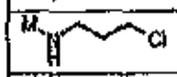
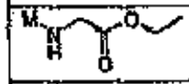
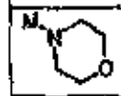
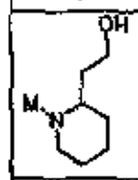
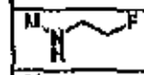
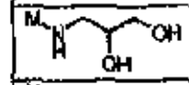
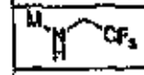
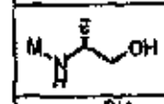
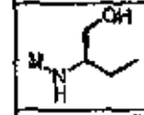
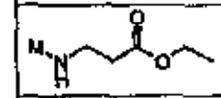
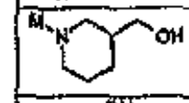
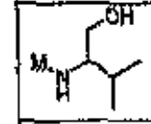
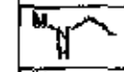
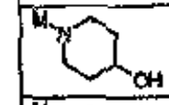
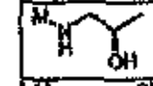
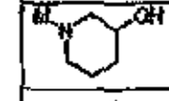
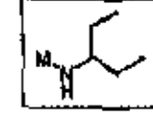
	D42
	D43
	D44
	D45
	D46
	D47
	D48
	D49
	D50
	D51
	D52
	D53
	D54
	D55
	D56

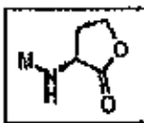
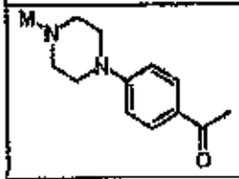
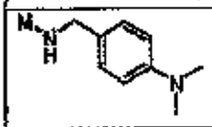
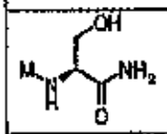
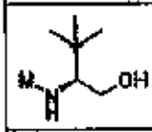
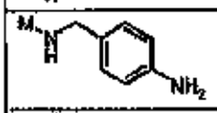
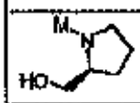
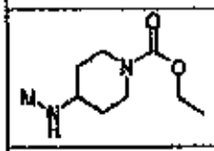
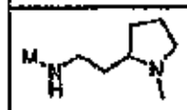
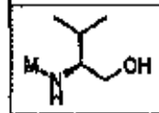
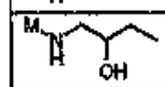
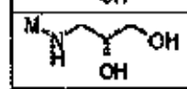
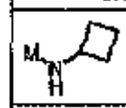
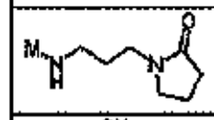
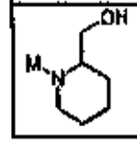
~~474~~
~~760~~
1159

	D57
	D58
	D59
	D60
	D61
	D62
	D63
	D64
	D65
	D66
	D67
	D68
	D69
	D70

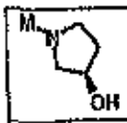
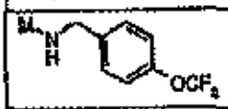
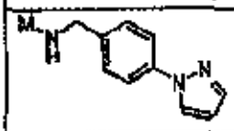
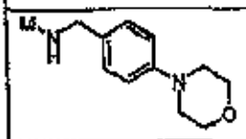
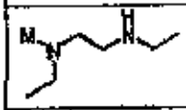
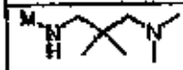
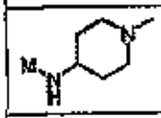
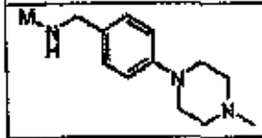
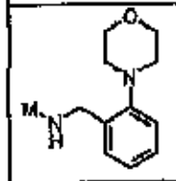
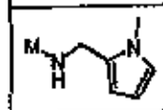
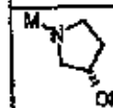
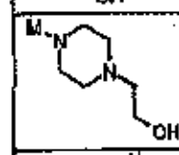
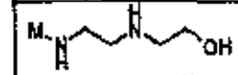
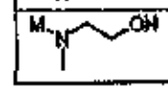
475
1161
1160

	D71
	D72
	D73
	D74
	D75
	D76
	D77
	D78
	D79
	D80
	D81
	D82
	D83
	D84
	D85
	D86

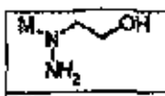
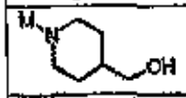
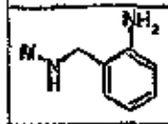
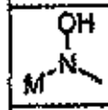
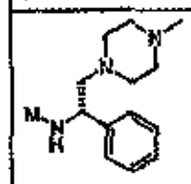
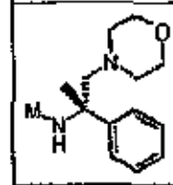
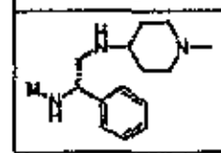
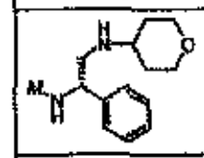
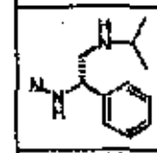
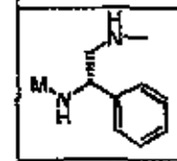
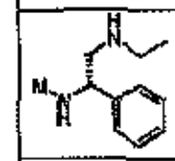
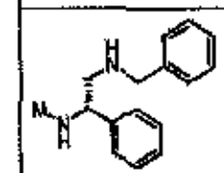
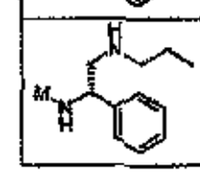
	D87
	D88
	D89
	D90
	D91
	D92
	D93
	D94
	D95
	D96
	D97
	D98
	D99
	D100
	D101
	D102
	D103
	D104
	D105
	D106

	D107
	D108
	D109
	D110
	D111
	D112
	D113
	D114
	D115
	D116
	D117
	D118
	D119
	D120
	D121
	D122

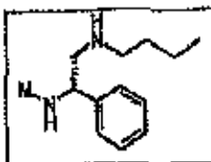
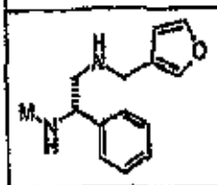
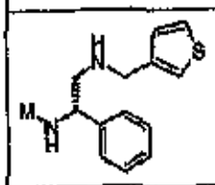
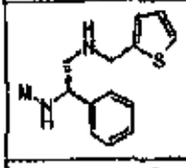
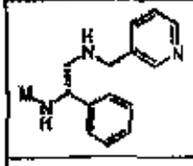
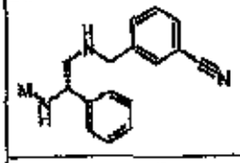
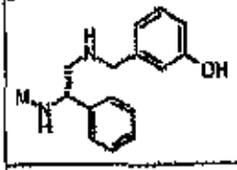
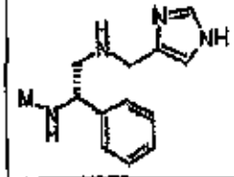
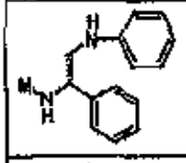
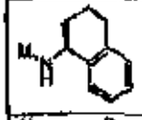
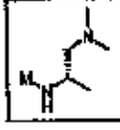
~~478~~
~~464~~
1163

	D123
	D124
	D125
	D126
	D127
	D128
	D129
	D130
	D131
	D132
	D133
	D134
	D135
	D136
	D137
	D138

479
~~465~~
1164

	D139
	D140
	D141
	D142
	D143
	D144
	D145
	D146
	D147
	D148
	D149
	D150
	D151

480
~~466~~
1165

	D152
	D153
	D154
	D155
	D156
	D157
	D158
	D159
	D160
	D161
	D162
	D163

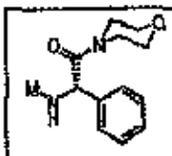
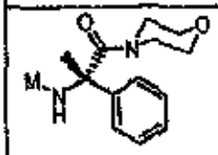
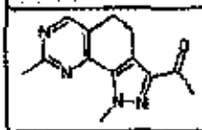
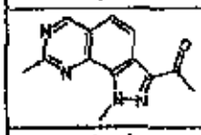
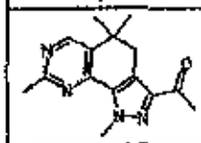
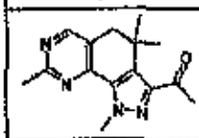
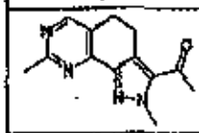
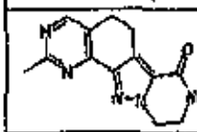
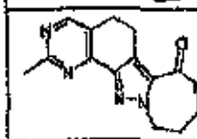
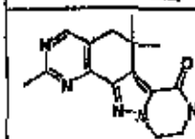
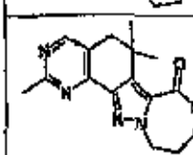
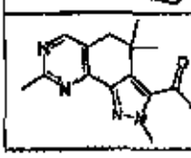
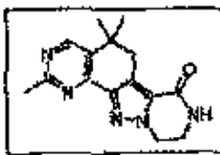
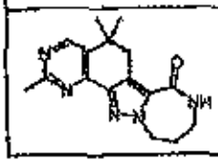
	D164
	D165

Tabla V

TABLA DE NÚCLEO M	
Estructura	Código
	M00
	M01
	M02
	M03
	M04
	M05
	M06
	M07
	M08
	M09

	M10
	M11

11) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de pirazolo-quinazolina de fórmula (Ia) o (Ib) como se definió en la reivindicación 1, y por lo menos un *excipiente, portador* y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.