



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-249434- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 16:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 411

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT-FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO **COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE**
 CINASAS

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTE **ORIGENIS GMBH**

DOMICILIO **MARTINSRIED, ALEMANIA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

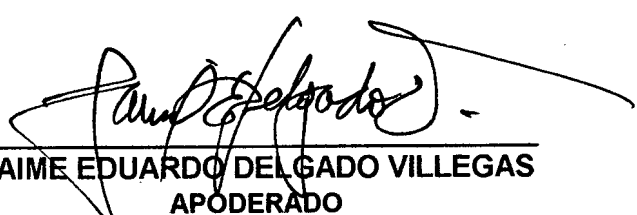


No. 13-249434- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 16:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 411

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/001736	Fecha 23/04/2012
	Publicación Internacional No.	WO2012/143143 A1	Fecha 26/10/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCION(200 caracteres o espacios máximos)		
	COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE CINASAS		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	ORIGENIS GMBH		[1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Am Klopferspitz 19a 82152	No. TELÉFONO
	CIUDAD	MARTINSRIED	CORREO ELECTRÓNICO
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	ALEMANIA	ALEMANIA
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	ALMSTETTER,	Michael	DE
2.	THORMANN,	Michael	DE
3.	TREML,	Andreas	DE
4.	KOESTLER,	Roland	DE
5.	YEHIA,	Nasser	DE
	DIRECCIÓN DE CORREOELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	ALEMANIA		Am Klopferspitz 19a 82152
	ALEMANIA		Am Klopferspitz 19a 82152
	ALEMANIA		Am Klopferspitz 19a 82152
	ALEMANIA		Am Klopferspitz 19a 82152
	ALEMANIA		Am Klopferspitz 19a 82152
	ALEMANIA		Am Klopferspitz 19a 82152
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	DELGADO VILLEGAS	JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
	DIRECCIÓN	Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	No. TELÉFONO 2444096
	CIUDAD	BOGOTA D.C.	CORREO ELECTRÓNICO mde@mdelaw.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/517,581 21/04/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)		
 JAIME EDUARDO DEL GADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 402		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 27		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 1		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE CINASAS

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente SYK (tirosina cinasa de bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o MYLK (cinasa de las cadenas ligeras de miosina) o sus mutantes. Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos de la piel, enfermedades oculares, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteína cinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales en las células (véase, por ejemplo, Hardie y Hanks, The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif., 1995). Se piensa que las proteína cinasas han evolucionado desde un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las cinasas contienen un dominio catalítico de 250-300 aminoácidos similar. Las cinasas se pueden categorizar en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada

una de estas familias (véanse, por ejemplo, Hanks y Hunter, (1995), FASEB J. 9:576-596; Knighton et al., (1991), Science 253:407-414; Hiles et al., (1992), Cell 70:419-429; Kunz et al., (1993), Cell 73:585-596; Garcia-Bustos et al., (1994), EMBO J. 13:2352-2361).

5 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales disparadas por sucesos mediados por proteína cinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, 10 alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos de la piel, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas. Como consecuencia, ha habido un esfuerzo sustancial en la química médica por encontrar inhibidores de proteína cinasas para uso como agentes terapéuticos.

15 SYK - Tirosina cinasa de bazo

 Se sabe que Syk desempeña un papel esencial en la respuesta inmunitaria adaptativa y en la señalización de células inmunitarias. Hallazgos recientes demuestran de forma impresionante una variedad de otras funciones 20 biológicas como adhesión celular, reconocimiento inmunitario innato, maduración de osteoclastos, activación plaquetaria y desarrollo vascular (Moscai, A. et al., Nat Rev Immunol, 10:387 - 402, 2010). Syk se asocia con una variedad de receptores de células inmunitarias (mastocitos, linfocitos B, macrófagos y neutrófilos) y células no 25 inmunitarias (osteoclastos, células de cáncer de mama), y orquesta diversos procesos celulares diferentes, incluyendo la producción de citocinas, la resorción ósea y la

fagocitosis. Debido a la interacción con inmunorreceptores y receptores acoplados a G, Syk no sólo funciona como una proteína cinasa sino también como un adaptador proteico verdadero, y por lo tanto se convirtió en paradigma central en la señalización de células inmunitarias.

5 La señalización mediada por motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM) ha surgido como un suceso principal en rutas de señalización responsables de las patologías humanas. La señalización mediada por ITAM y mediada por hemITAM es responsable de la transmisión de señales de activación iniciadas en
10 receptores inmunitarios clásicos tales como receptores de linfocitos T, receptores de linfocitos B, receptores de Fc en células inmunitarias, y en GPVI y FcγRIIa en plaquetas hacia moléculas intracelulares aguas abajo tales como Syk y ZAP-70 (Underhill, D. M y Goodridge, H. S., Trends Immunol., 28:66-73, 2007), pero también además con
15 factores que contienen hemITAM, tales como CLEC7A y otras lectinas de tipo C.

La unión de un ligando a un receptor que contiene ITAM dispara sucesos de señalización que permiten el reclutamiento de proteínas de una familia de tirosina
20 cinasas no receptoras denominada la familia Src. Estas cinasas fosforilan restos de tirosina en la secuencia de ITAM, una región con la que interaccionan los dominios SH2 en tándem en Syk o ZAP-70.

Syk, junto con Zap-70, es un miembro de la familia Syk de proteína tirosina cinasas. La interacción de Syk o ZAP-
25 70 con secuencias de ITAM difosforiladas induce un cambio de conformación en las cinasas que permite la fosforilación de tirosina de la propia cinasa. Los miembros de la familia Syk fosforilados activan una multitud de proteínas de la

ruta de señalización aguas abajo que incluyen dominios de homología 2 de Src (SH2). Las parejas de unión directa de Syk son miembros de la familia VAV, fosfolipasa C gamma (PLCgamma, PLCgamma 2), fosfoinositida 3-cinasas (PI3Ks), miembros de la familia de proteínas específicas de leucocitos que contienen el dominio SH2 (SLP-76 o SLP-65).
5 Otros intermedios de la señalización son p38, Janus cinasa (JNK), familia de homólogos de RAS (RHO), Ca++, diacilglicerol DAG, familia TEC, complejo del dominio de reclutamiento de caspasa - linfoma 10 de linfocitos B - proteína 1 de translocación de linfoma de tejido linfoide
10 asociado a la mucosa (CARD-BCL-10-MALT1), proteína tirosina cinasa 2 (PYK2), factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT), proteína cinasa C (PKC), proteína liberadora de RAS guanilo (RASGRP), cinasa regulada por señal extracelular (ERK), AKT, familia NLR, inflamasa de la proteína 3 que contiene el dominio de pirina (NLRP3), familia NLR y factor
15 nuclear kappaB (NFkappaB) y factores en las rutas de señalización canónicas y no canónicas. Estos contribuyen a una variedad de respuestas celulares como cambios citoesqueléticos, producción de ROS, diferenciación, proliferación, supervivencia de células y liberación de citocinas.

20 Syk, como mediador clave de la señalización inmunorreceptora y no inmunorreceptora en un hospedante de células inflamatorias, se identifica como un jugador clave en la patogénesis de una variedad de enfermedades y trastornos atribuidos a señalización disfuncional, incluyendo enfermedades autoinmunitarias tales como
25 artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis múltiple, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica inmunitaria, y trombocitopenia inducida por heparina, trastornos

gastrointestinales funcionales, asma, trastornos alérgicos, choque anafiláctico y arterioesclerosis (Riccaboni, M. et al., DDT, 15:517 - 529, 2010). De forma interesante, se piensa que muchas de las enfermedades mencionadas anteriormente se producen a través de la reticulación de los receptores de Fc mediante anticuerpos que, vía Syk, activan una cascada de señalización en mastocitos, basófilos y otras células inmunitarias que da como resultado la liberación de mediadores celulares responsables de reacciones inflamatorias. La liberación de mediadores y la producción de citocinas en reacciones alérgicas e inflamatorias dependientes de la estimulación de IgE a partir de mastocitos y basófilos se puede controlar inhibiendo la actividad de cinasa de Syk (Rossi, A. B. et al., J Allergy Clin Immunol., 118:749-755, 2006). En trombocitopenia inmunitaria, las plaquetas unidas a anticuerpos se aclaran mediante el bazo mediante un proceso mediado por el receptor de Fc/ITAM/Syk (Crow, A. R. et al., Blood, 106:abstract 2165, 2005). La trombocitopenia inducida por fármacos, provocada por complejos inmunitarios de heparina-factor 4 plaquetario que activan FcγRIIIa de las plaquetas, también implica señalización de Syk aguas abajo del acoplamiento del receptor (Reilly, M. P., Blood, 98:2442-2447, 2001).

También se ha mostrado que Syk media la señalización mediante clases de receptores que no contienen motivos ITAM convencionales como integrinas y lectinas (Kerrigan, A. M. et al., Immunol. Rev., 234:335-352, 2010). Además, Syk desempeña un papel importante en el reconocimiento de patógenos como hongos, bacterias y virus (Hughes, C. E., et al., Blood, 115:2947-2955, 2010; Geijtenbeek, T. B. et al., Nat Rev Immunol, 9:465-479, 2009). El mecanismo de

activación de Syk mediante agonistas plaquetarios mediados por integrinas induce la señalización de integrinas dentro-fuera, dando como resultado la unión de fibrinógeno y la agregación plaquetaria. Esto inicia la señalización fuera-dentro, que produce la estimulación adicional de plaquetas. Syk se activa durante ambas fases de la señalización de integrinas, y se muestra que la inhibición de Syk inhibe la adhesión plaquetaria a proteínas inmovilizadas (Law, D. A. et al., Blood, 93:2645-2652, 1999). La liberación de ácido araquidónico y serotonina y la agregación plaquetaria inducida por colágeno se ven notablemente inhibidas en plaquetas derivadas de ratones deficientes en Syk (Poole, A. et al., EMBO J., 16:2333-2341, 1997). De este modo, los inhibidores de Syk también pueden poseer acción anticoagulante.

Debido al papel que Syk desempeña en activaciones plaquetarias inducidas por Ig, es de interés en arteriosclerosis y restenosis. La arteriosclerosis es una clase de enfermedades caracterizada por el engrosamiento y endurecimiento de las paredes arteriales de los vasos sanguíneos. Aunque todos los vasos sanguíneos son susceptibles a esta afección degenerativa grave, la aorta y las arterias coronarias que sirven al corazón se ven afectadas muy a menudo. La arteriosclerosis es de importancia clínica profunda, puesto que puede incrementar el riesgo de ataques cardíacos, infartos de miocardio, apoplejías, y aneurismas.

El tratamiento tradicional para la arteriosclerosis incluye procedimientos de recanalización vascular para bloqueos menos graves, y cirugía de derivación coronaria para bloqueos importantes. Un defecto serio de los procedimientos intravasculares es que, en un número

significativo de individuos tratados, algunos o todos los vasos tratados sufren restenosis (es decir, reestrechamiento). Aunque no se han determinado los procesos hormonales y celulares exactos que promueven la restenosis, se piensa que la restenosis es debida en parte a lesión mecánica a las paredes de los vasos sanguíneos provocada por el catéter de balón u otro dispositivo intravascular. En respuesta a esta lesión, las plaquetas adherentes, los macrófagos infiltrantes, los leucocitos, o las propias células del músculo liso liberan factores de crecimiento derivados de células, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), con proliferación y migración subsiguientes de células de músculo liso (SMCs) de la capa media a través de la lámina elástica interna hacia el área de la íntima de los vasos. La proliferación e hiperplasia posterior de las SMCs de la íntima, y, muy significativamente, la producción de grandes cantidades de matriz extracelular durante un período de tres a seis meses, dan como resultado el llenado y el estrechamiento del espacio vascular, suficiente para obstruir significativamente el flujo sanguíneo.

Además del papel que Syk desempeña en activaciones plaquetarias inducidas por Ig, Syk desempeña un papel muy importante en la señalización mediada por colágeno. La proteína adhesiva principal responsable de la adhesión y activación de plaquetas es el colágeno. El colágeno es una proteína filamentosa contenida en las capas fibróticas de ateromas que se expone a la sangre durante la ruptura de las placas. El colágeno funciona inicialmente uniéndose al factor de von Willebrand, que une a las plaquetas mediante la unión a GPIb de la membrana plaquetaria. El colágeno

funciona en segundo lugar acoplándose a los dos receptores de colágeno en plaquetas, GPVI e integrina alfa2beta1.

GPVI existe en las membranas plaquetarias como un complejo con FcRgamma, una interacción requerida para la expresión de GPVI. La activación de FcgammaRIIa en plaquetas da como resultado un cambio en la forma de las plaquetas, secreción y trombosis. La señalización mediante el complejo GPVI/FcRgamma se inicia mediante la fosforilación de tirosina del dominio ITAM de FcRgamma, seguido del reclutamiento de Syk. La activación de GPVI conduce a la inducción de múltiples funciones plaquetarias, incluyendo: activación de integrinas alfa2beta1 para lograr la adhesión plaquetaria firme, y GP IIb-IIIa, que media la agregación plaquetaria y el crecimiento de trombosis; secreción de plaquetas, que permite el suministro de proteínas inflamatorias tales como CD40L, RANTES y TGFbeta a la pared de los vasos; y la expresión de selectina P, que permite el reclutamiento de leucocitos. Por lo tanto, se cree que los inhibidores de Syk pueden inhibir sucesos trombóticos mediados por la adhesión, activación y agregación plaquetarias.

Se ha dado a conocer que la fosforilación de tirosina de proteína intracelular (activación) inducida por estimulación de un receptor para anticuerpo IgG, FcgammaR, y la fagocitosis mediada por FcgammaR son inhibidas considerablemente en macrófagos derivados de ratones deficientes en Syk (Crowley, M. T. et al., J. Exp. Med., 186:1027-1039, 1997). Esto sugiere que Syk tiene un papel notablemente importante en la fagocitosis de macrófagos mediada por FcgammaR.

También se ha dado a conocer que un oligonucleótido antisentido de Syk suprime la inhibición de la apoptosis de

eosinófilos inducida por GM-CSF (Yousefi, S. et al., J. E. Med., 183:1407-1414, 1996), mostrando que Syk es esencial para la señal prolongadora de la vida de eosinófilos provocada por GM-CSF y similar. Puesto que la prolongación de la vida de los eosinófilos está estrechamente relacionada con la transición de enfermedades a un estado crónico en trastornos alérgicos, tales como asma, los inhibidores de Syk también pueden servir como agentes terapéuticos para la inflamación eosinofílica crónica.

Syk es importante para la activación de linfocitos B vía un receptor de antígeno de linfocitos B, y está implicada en el metabolismo de fosfatidilinositol y en el incremento en la concentración de calcio intracelular provocado por la estimulación del receptor de antígeno (Hutchcroft, J E. et al., J. Biol. Chem., 267:8613-8619, 1992; y Takata, M. et al., EMBO J., 13:1341-1349, 1994). De este modo, los inhibidores de Syk se pueden usar para controlar la función de linfocitos B, y, por lo tanto, se espera que sirvan como agentes terapéuticos para enfermedades relacionadas con anticuerpos.

Syk se une a un receptor de antígeno de linfocitos T, sufre rápidamente fosforilación de tirosina mediante reticulación del receptor, y actúa sinérgicamente sobre señales intracelulares mediadas por Src tirosina cinasas tales como Lck (Couture, C. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:5301-5305, 1994; y Couture, C. et al., Mol. Cell. Biol., 14:5249-5258, 1994). Syk está presente en poblaciones de linfocitos T maduros, tales como linfocitos T gammadelta intraepiteliales y linfocitos T alfabeta sin tratamiento, y se ha dado a conocer que es capaz de fosforilar múltiples componentes de la cascada de señalización de TCR (Latour, S. et. al., Mol Cell Biol.,

17:4434-4441, 1997). Como consecuencia, los inhibidores de Syk pueden servir como agentes para inhibir la inmunidad celular mediada por el receptor de antígeno de linfocitos T.

Recientes estudios de hibridación genómica comparativos han identificado a Syk como otro gen importante en la patogénesis del linfoma de células de manto (MCL) (Chen, R. et al. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Edición Tras la Reunión), Vol. 25, No 18S (Junio 20 Suplemento), 2007: 8056). MCL representa el 5-10% de todos los linfomas no de Hodgkin, y es una forma de linfoma difícil de tratar. Tiene el peor pronóstico entre los linfomas de linfocitos B, con una supervivencia media de tres años. Se ha dado a conocer que Syk está sobreexpresada en MCL (Rinaldi, A, et. al, Br. J. Haematol, 2006; 132:303-316), y que media señales de supervivencia de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero) en linfomas no de Hodgkin foliculares, de células de manto, de Burkitt, y de linfocitos B grandes difusos (Leseux, L., et. al, Blood, 2006; 108:4156-4162).

Varias líneas de pruebas sugieren que muchos linfomas de linfocitos B dependen de las señales de supervivencia mediadas por el receptor de linfocitos B (BCR). La señalización de BCR induce oligomerización del receptor y fosforilación de motivos activados basados en tirosina de inmunorreceptores de Igalfa y beta por las cinasas de la familia SRC. La fosforilación de ITAM da como resultado el reclutamiento y activación de Syk, que inicia sucesos aguas abajo y amplifica la señal de BCR original. Dado el papel de la señalización tónica de los BCR en linfocitos B normales y en la supervivencia dependiente de Syk de estirpes celulares de linfomas no de Hodgkin in vitro (Chen, L., et. al, Blood, 2006; 108:3428-3433), la inhibición de

Syk es una diana de tratamiento lógica prometedora para ciertos linfomas de linfocitos B y para leucemia linfocítica crónica (CLL) (Stefania Gobessi, Luca Laurenti, Pablo Longo, Laura Carsetti, Giuseppe Leone, Dimitar G. Efremov, Constitutive activation of the protein tyrosine kinase Syk in Chronic Lymphocytic Leukemia B-cells, Blood, 2007, 110, Abstract 1123). Datos recientes muestran que la administración de un inhibidor de multicitinasas, que inhibe Syk, puede tener actividad clínica significativa en pacientes con CLL (Friedberg J W et al, Blood 2008; 112(11), Abstract 3).

Se ha descrito el potencial oncogénico de Syk en un número de diferentes marcos. Clínicamente, la sobreexpresión de Syk se da a conocer en el linfoma de células de manto (Rinaldi, A, et. al, Br. J. Haematol., 2006; 132:303-316), y la proteína de fusión TEL-Syk (leucemia de ETS translocada) generada por una translocación cromosómica (t(9;12)(q22;p12)) conduce a una mayor actividad de Syk y está asociada con síndrome mielodisplásico (Kuno, Y., et. al, Blood, 2001; 97:1050-1055). La leucemia es inducida en ratones transfiriendo de forma adoptiva células de médula ósea que expresan TEL-Syk humana (Wossning, T., JEM, 2006; 203:2829-2840). Además, en células de médula ósea primarias de ratón, la sobreexpresión de Syk da como resultado el crecimiento independiente de IL-7 en cultivo (Wossning, T., et al, JEM, 2006; 203:2829-2840).

De forma interesante, la señalización de Syk parece ser necesaria para el desarrollo y supervivencia de linfocitos B en seres humanos y en ratón. La pérdida inducible del receptor de linfocitos B (Lam, K., et. al, Cell, 1997; 90:1073-1083) o Igalfa (Kraus, M., et. al, Cell,

2004; 117:787-800) da como resultado la pérdida de linfocitos B periféricos en ratones. La sobreexpresión de la proteína tirosina fosfatasa PTP-RO, que se sabe que regula negativamente la actividad de Syk, inhibe la proliferación e induce apoptosis en estirpes celulares derivadas de linfomas no de Hodgkin (Chen, L., et. al, Blood, 2006; 108:3428-3433). Finalmente, los linfomas de linfocitos B raramente muestran pérdida de la expresión de BCR, y la terapia antiidiotípica raramente conduce a resistencia (Kuppers, R. Nat Rev Cancer, 2005; 5:251-262).

El acoplamiento del receptor de linfocitos B específico para el antígeno (BCR) activa múltiples rutas de señalización que finalmente regulan el estado de activación de las células, promoviendo la supervivencia y la expresión clonal. La señalización a través del BCR se hace posible por su asociación con otros dos miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, Igalfa e Igbeta, poseyendo cada una un motivo de activación basado en inmutirosina (ITAM) (Jumaa, Hendriks et al. Annu Rev Immunol 23: 415-45 (2005). El dominio de ITAM se fosforila directamente por las cinasas de la familia de Src en respuesta al acoplamiento de BCR. Syk se acopla con y fosforila el ITAM, un proceso que potencia su actividad de cinasa, dando como resultado la autofosforilación de Syk y la fosforilación de tirosina de múltiples sustratos aguas abajo (Rolli, Gallwitz et al. Mol Cell 10(5): 1057-69 (2002). Esta ruta de señalización es activa en linfocitos B, comenzando en la transición desde la etapa de desarrollo pro-linfocito B hasta pre-linfocito B, cuando se expresa el pre-BCR recientemente formado. De hecho, el desarrollo de linfocitos B se detiene en la etapa de pro-linfocito B en ratones carentes de Syk (Cheng, Rowley et al. 1995; Turner, Mee et al. Nature 378(6554):

303-6 (1995). La pérdida inducible del receptor de linfocitos B (Lam, Kuhn et al. Cell 90(6): 1073-83 (1997) o Igalfa (Kraus, Alimzhanov et al. Cell 117(6): 787-800 (2004) da como resultado la pérdida de linfocitos B periféricos en ratones. Los linfocitos B humanos también parecen necesitar Syk para la proliferación y supervivencia. La sobreexpresión de la proteína tirosina fosfatasa PTP-RO, un regulador negativo de la actividad de Syk, inhibe la proliferación e induce la apoptosis en estirpes celulares derivadas de linfomas no de Hodgkin (NHL) (Chen, Juszczynski et al. Blood 108(10): 3428-33 (2006). El silenciamiento de Syk por siRNA en la estirpe celular de NHL SUDHL-4 condujo a un bloqueo en la transición G1/S del ciclo celular (Gururajan, Dasu et al. J Immunol 178(1): 111-21 (2007). Juntos, estos datos sugieren que la señalización de Syk es necesaria para el desarrollo, proliferación, e incluso supervivencia de linfocitos B humanos y de ratón.

Por el contrario, se ha descrito el potencial oncogénico de Syk en un número de diferentes marcos. Clínicamente, la sobreexpresión de Syk se da a conocer en el linfoma de células de manto (Rinaldi, Kwee et al., Br J Haematol 132(3):303-316 (2006), y la proteína de fusión TEL-Syk (leucemia de ETS translocada) generada por una translocación cromosómica (t(9;12)(q22;p12)) conduce a una mayor actividad de Syk y está asociada con síndrome mielodisplásico (Kuno, Abe, et al., Blood, 97(4):1050-1055 (2001). La leucemia es inducida en ratones mediante la transferencia adoptiva de células de médula ósea que expresan TEL-Syk humana (Wossning, Herzog, et al., J Exp Med 203(13):2829-2840 (2006). Además, en células de médula ósea primarias de ratón, la sobreexpresión de Syk da como

resultado el crecimiento independiente de IL-7 en cultivo (Wossning, Herzog et al., 2006). Consistentemente, se ha dado a conocer que Syk media señales de supervivencia de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero) en NHL foliculares, de células de manto, de Burkitt, y de linfocitos B grandes difusos (Leseux, Hamdi et al., Blood,; 108(13):4156-62 (2006). Estudios recientes adicionales también sugieren que las señales de supervivencia dependientes de Syk pueden desempeñar un papel en cánceres de linfocitos B, incluyendo DLBCL, linfoma de células de manto y linfoma folicular (Gururajan, Jennings et al. 2006; Irish, Czerwinski et al. J Immunol 176(10): 5715-9 (2006)). Dado el papel de la señalización tónica de los BCR en linfocitos B normales y en la supervivencia dependiente de Syk de estirpes celulares de NHL in vitro, la inhibición de Syk puede ser prometedora para el tratamiento de ciertos linfomas de linfocitos B.

Recientemente, se dio a conocer que R406 (Rigel Pharmaceuticals) inhibe la señalización de ITAM en respuesta a diversos estímulos, incluyendo activación de Syk inducida por FcepsilonR1 y BCR (Braselmann, Taylor et al. J Pharmacol Exp Ther 319(3): 998-1008 (2006). De forma interesante, este inhibidor de Syk competitivo de ATP también fue activo frente a Flt3, cKit, y JAK cinasas, pero no frente a Src cinasa (Braselmann, Taylor et al. 2006). Las mutaciones activantes para Flt3 están asociadas con AML, y la inhibición de esta cinasa está actualmente bajo desarrollo clínico (Burnett y Knapper Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 429-34 (2007). La sobreactivación de la tirosina cinasa cKit también está asociada con cánceres hematológicos, y es una diana para la terapia contra el cáncer (Heinrich, Griffith et al. Blood

96(3): 925-32 (2000). De forma similar, la señalización de JAK3 está implicada en leucemias y linfomas, y actualmente se explota como una diana terapéutica potencial (Heinrich, Griffith et al. 2000). De forma importante, la actividad inhibidora de múltiples cinasas de R406 atenúa la señalización de BCR en estirpes celulares de linfoma y en muestras de linfoma humano primario, dando como resultado la apoptosis de las primeras (Chen, Monti et al. Blood 111(4): 2230-7 (2008). Además, un ensayo clínico de fase II dio a conocer resultados favorables mediante este compuesto en NHL refractario y en leucemia linfocítica crónica (Friedberg J W et al, Blood 2008; 112(11), Abstract 3). Aunque el mecanismo preciso de acción es incierto para R406, los datos sugieren que la inhibición de cinasas que median la señalización de la supervivencia en linfocitos es clínicamente beneficiosa.

Estudios recientes adicionales también sugieren que las señales de supervivencia dependientes de Syk pueden desempeñar un papel en cánceres de linfocitos B, incluyendo DLBCL, linfoma de células de manto y linfoma folicular (véanse, por ejemplo, S. Linfengshen et al. Blood, February 2008; 111: 2230-2237; J. M. Irish et al. Blood, 2006; 108: 3135-3142; A. Renaldi et al. Brit J. Haematology, 2006; 132: 303-316; M. Guruoajan et al. J. Immunol, 2006; 176: 5715-5719; L. Laseux et al. Blood, 2006; 108: 4156-4162.

Una publicación reciente resume el hallazgo frecuente de la implicación ocular con artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias. La escleritis, la epiescleritis y la queratoconjuntivitis seca pueden representar la manifestación clínica destacada de estas enfermedades autoinmunitarias. Todos los componentes del órgano visual se pueden ver afectados. Se supone que las

reacciones autoinmunitarias basadas en la predisposición genética del paciente son de importancia en la patogénesis de enfermedades oculares. Esto manifiesta a Syk como diana terapéutica relevante en enfermedades oculares. (Feist, E., Pleyer, U., Z Rheumatol, 69: 403 - 410, 2010).

Además, SYK es también una diana relevante en el tratamiento de infecciones fúngicas, víricas y bacterianas del ojo, por ejemplo queratitis fúngica. La activación de p-Syk mediada por dectina-1, y otros factores como p-IkB o NFkB, conducen a la producción de IL-1b y CXCL1/KC, que son importantes para el reclutamiento de neutrófilos y de células mononucleares hacia el estroma de la córnea. Leal, S. M., Cowden, S., Hsia, Y.-C., Ghannoum, M. A., Momany, M., y Pearlman, E. (2010). Distinct roles for Dectin-1 and TLR4 in the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* keratitis. PLoS Pathogens, 6.

En general, pruebas recientes muestran que Syk es una diana esencial para el tratamiento de la respuesta inmunitaria adaptativa mediada por PRR y CLR. Kingeter, L. M., y Lin, X. (2012). C-type lectin receptor-induced NF-κB activation in innate immune and inflammatory responses. Cellular & molecular immunology, 9(2), 105-112. Drummond, R. A., Saijo, S., Iwakura, Y., y Brown, G. D. (2011). The role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in antifungal immunity. European journal of immunology, 41(2), 276-281. Lee, H.-M., Yuk, J.-M., Kim, K.-H., Jang, J., Kang, G., Park, J. B., Son, J.-W., et al. (2011). Mycobacterium abscessus activates the NLRP3 inflammasome via Dectin-1-Syk and p62/SQSTM1. Immunology and cell biology.

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos que son capaces de inhibir una o más cinasas, más particularmente SYK y sus mutantes.

LRRK2 - Cinasa 2 de repetición rica en leucina

Se ha levantado mucho interés por el descubrimiento de que diferentes mutaciones de punto dominantes autosómicas en el gen que codifica LRRK2 predisponen a los seres humanos a desarrollar enfermedad de Parkinson (PD) de
5 comienzo tardío, con una aparición clínica indistinguible de PD idiopática (véanse Paisan-Ruiz, C, Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simon, J., van der Brug, M., Lopez de Munain, A., Aparicio, S., Gill A. M., Khan, N., Johnson, J., Martinez, J. R., Nicholl, D., Carrera, I. M., Pena, A. S.,
10 de Silva, R., Lees, A., Marti-Masso, J. F., Perez-Tur, J., Wood, N. W. y Singleton, A. B. (2004) Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 44, 595-600; Mata, I. F., Wedemeyer, W. J., Farrer, M. J., Taylor, J. P. y Gallo, K. A. (2006) LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional
15 insights. *Trends Neurosci*. 29, 286-293; Taylor, J. P., Mata, I. F. y Farrer, M. J. (2006) LRRK2: a common pathway for parkinsonism, pathogenesis and prevention? *Trends Mol. Med*. 12, 76-82). El análisis genético llevado a cabo hasta la fecha indica que las mutaciones en LRRK2 son relativamente
frecuentes, dando cuenta no sólo del 5-10% de PD familiar,
20 sino también encontrándose en una proporción significativa de casos de PD esporádica (véanse Farrer, M., Stone, J., Mata, I. F., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Strain, K. J. y Maraganore, D. M. (2005) LRRK2 mutations in Parkinson disease. *Neurology*. 65, 738-740; Zabetian, C. P., Samii, A., Mosley, A. D., Roberts, J. W., Leis, B. C, Yearout, D., Raskind, W. H. y Griffith, A. (2005) A clinic-
25 based study of the LRRK2 gene in Parkinson disease yields new mutations. *Neurology*. 65, 741-744. Se sabe poco sobre

cómo está regulada LRRK2 en células, cuáles son sus sustratos fisiológicos, y cómo las mutaciones provocan o aumentan el riesgo de PD.

Estudios de asociación del genoma completo muestran una posible implicación en enfermedades neurodegenerativas adicionales como Alzheimer además de lepra, pero también revelaron una mayor probabilidad de aparición de cáncer para portadores de mutantes de LRRK2, y pueden indicar una implicación de esta cinasa y mutantes en el desarrollo del cáncer. Inzelberg, et al. The LRRK2 G2019S mutation is associated with Parkinson disease and concomitant non-skin cancers. *Neurology*, 2012, 78, 781-786. Zhao, Y., Ho, P., Yih, Y., Chen, C., Lee, W. L., y Tan, E. K. (2011). LRRK2 variant associated with Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 32(11), 1990-1993. Lewis, P. A., y Manzoni, C. (2012). LRRK2 and Human Disease: A Complicated Question or a Question of Complexes? *Science Signaling*, 5(207).

Un hallazgo inesperado fue la implicación de LRRK2 como un gen de susceptibilidad importante para la enfermedad de Crohn (CD) y otras enfermedades inflamatorias relacionadas. La deficiencia de LRRK2 en ratones confiere mayor susceptibilidad a colitis experimental. La naturaleza compleja de la proteína LRRK2 de múltiples dominios hace plausible que LRRK2 también pueda regular diferentes rutas en reacciones inmunitarias a través de su implicación en la regulación de NFAT1 al participar en el complejo NRON en células inmunitarias. Liu, Z., y Lenardo, M. J. (2012) "The role of LRRK2 in inflammatory bowel disease", *Cell research*; "LRRK2 as a negative regulator of NFAT: implications for the pathogenesis of inflammatory bowel disease" Puja Vora, Dermot PB McGovern. *Expert Review of Clinical Immunology*, Mar 2012, Vol. 8, n° 3, Páginas 227-229.

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos que son capaces de inhibir una o más cinasas, más particularmente LRRK, incluso más preferiblemente LRRK2.

5 Cinasa de las cadenas ligeras de miosina (MLCK o MYLK)

10 Los inhibidores de MYLK (o MLCK) son de interés en el tratamiento y/o prevención de cualquier trastorno en el que la disfunción de la barrera tisular o los cambios en la movilidad celular son parte del mecanismo de enfermedad o de la progresión de la patofisiología. Estos incluyen un gran número de enfermedades en una variedad de categorías, incluyendo, pero sin limitarse a, trastornos de la piel: incluyendo ictiosis vulgar, dermatitis atópica, psoriasis, eccema, enfermedad alérgica de la piel, y reacciones de hipersensibilidad; trastornos intestinales: incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, 15 úlceras, infecciones bacterianas, choque hemorrágico, diarrea, colitis, hepatopatía vírica y alcohólica, pancreatitis; trastornos pulmonares: incluyendo lesión pulmonar aguda tras infección, lesión inducida por ventilación mecánica, septicemia, lesión pulmonar inducida por trombina, lesión pulmonar tras reperfusión; cistitis intersticial de la vejiga; enfermedad coronaria tras lesión por isquemia-reperfusión, lesión inducida por flujo, aneurisma aórtico, hipertensión; lesión inducida por quemaduras; enfermedad vascular coriorretiniana; trastornos neurológicos: incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, lesión cerebral traumática, 20 ALS, enfermedad de Parkinson, apoplejía, meningoencefalitis, hemorragia cerebral, síndrome de Guillain-Barre, edema cerebral vasogénico, lesión inducida por hipoxia y

25

compromiso de la barrera hematoencefálica tras la toxicidad con etanol; y cánceres, incluyendo cánceres metastásicos tales como cánceres pulmonares no microcíticos, cáncer pancreático, adenocarcinoma y cáncer de próstata. Véanse, por ejemplo, Behanna H A, Watterson D M y Ralay Ranaivo H (2006) Development of a novel bioavailable inhibitor of the calmodulin-regulated protein kinase MLCK: a lead compound that attenuates vascular leak. *Biochim Biophys Acta* 1763: 1266-1274; Behanna H A, Bergan R y Watterson D M (2007), observaciones no publicadas; Bratcher J M y Korelitz B I (2006) Toxicity of infliximab in the course of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf* 5: 9-16; Clayburgh D R, Shen L y Turner J R (2004) A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. *Lab Invest* 84: 282-291; Clayburgh D R, Barrett T A, Tang Y, Meddings J B, Van Eldik L J, Watterson D M, Clarke L L, Mrsny R J y Turner J R (2005) Epithelial myosin light chain kinase-dependent barrier dysfunction mediates T cell activation-induced diarrhea in vivo. *J Clin Invest* 115: 2702-2715; Demling R H (2005) The burn edema process: current concepts. *J Burn Care Rehabil* 26: 207-227; Dreyfuss D and Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit. Care Med* 157: 294-323; Haorah J, Heilman D, Knipe B, Chrastil J, Leibhart J, Ghorpade A, Miller D W y Persidsky Y (2005) Ethanol-induced activation of myosin light chain kinase leads to dysfunction of tight junctions and blood-brain barrier compromise. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 999-1009; Huang Q, Xu W, Ustinova E, Wu M, Childs E, Hunter F y Yuan S (2003) Myosin light chain kinase-dependent microvascular hyperpermeability in thermal injury. *Shock* 20: 363-368; Kaneko K, Satoh K, Masamune A, Satoh A y Shimosegawa T

(2002) Myosin light chain kinase inhibitors can block invasion and adhesion of human pancreatic cancer cell lines. *Pancreas* 24: 34-41; Ma T Y, Boivin M A, Ye D, Pedram A y Said H M (2005) Mechanism of TNFalpha modulation of Caco-2 intestinal epithelial tight junction barrier: role of myosin light-chain kinase protein expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288: G422-G430; Minamiya Y, Nakagawa T, Saito H, Matsuzaki I, Taguchi K, Ito M y Ogawa J (2005) Increased expression of myosin light chain kinase mRNA is related to metastasis in non-small cell lung cancer. *Tumour Biol* 26: 153-157; Ralay Ranaivo H, Carusio N, Wangenstein R, Ohlmann P, Loichot C, Tesse A, Chalupsky K, Lobysheva I, Haiech J, Watterson D M y Andriantsitohaina R (2007) Protection against endotoxic shock as a consequence of reduced nitrosative stress in MLCK210-null mice. *Am J Pathol* 170:439-446; Reynoso R, Perrin R M, Breslin J W, Daines D A, Watson K D, Watterson D M, Wu M H y Yuan S A role for long chain myosin light chain kinase (MLCK-210) in microvascular hyperpermeability during severe burns. *Shock*, 14 de junio epub; Rossi J, Bayram M, Udelson J E, Lloyd-Jones D, Adams K F, Oconnor C M, Stough W G, Ouyang J, Shin D D, Orlandi C y Gheorghide M (2007) Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Card Care* 9:82-86; Scott K G, Meddings J B, Kirk D R, Lees-Miller S P y Buret A G (2002) Intestinal infection with *Giardia* spp. reduces epithelial barrier function in a myosin light chain kinase-dependent fashion. *Gastroenterology* 123: 1179-1190; Tohtong R, Phattarasakul K, Jiraviriyakul A y Sutthiphongchai T (2003) Dependence of

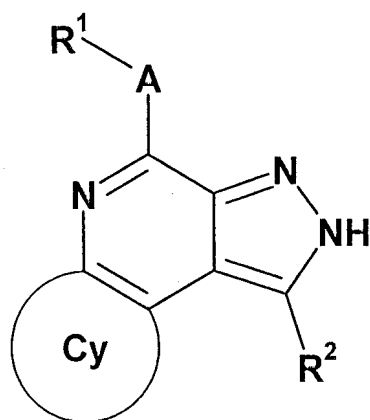
- 22 -

metastatic cancer cell invasion on MLCK-catalyzed phosphorylation of myosin regulatory light chain. Prostate Cancer Prostatic Dis 6: 212-216; Yuan S Y (2002) Protein kinase signaling in the modulation of microvascular permeability. Vascu Pharmacol 39: 213-223; Yuan S Y, Wu M H, Ustinova E E, Guo M, Tinsley J H, De Lanerolle P y Xu W (2002) Myosin light chain phosphorylation in neutrophil-stimulated coronary microvascular leakage. Circ Res 90: 1214-1221; Zolotarevsky Y, Hecht G, Koutsouris A, Gonzalez D E, Quan C, Tom J, Mrsny R J y Turner JR (2002) A membrane-permeant peptide that inhibits MLC kinase restores barrier function in in vitro models of intestinal disease. Gastroenterology 123 (2002) 163-172. Role of myosin light chain kinase in regulation of basal blood pressure and maintenance of salt-induced hypertension. (2011). Role of myosin light chain kinase in regulation of basal blood pressure and maintenance of salt-induced hypertension. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology, 301(2).

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente MYLK (o MLCK).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona uno o más compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

A es O, S, C=O, NR³ o CR⁴R⁵ (especialmente NH);

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R¹ es un grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, NO₂, N₃, OH, SH, NH₂ o un grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, NO₂, N₃, OH, SH, NH₂ o un grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo,

heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo; y

5 R^5 es un átomo de hidrógeno, NO_2 , N_3 , OH, SH, NH_2 o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, o una formulación farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 El término alquilo se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificado, que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, especialmente de 1 a 6 (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, n-hexilo, 15 2,2-dimetilbutilo o n-octilo.

Los términos alquenilo y alquinilo se refieren a grupos hidrocarbonados al menos parcialmente insaturados, de cadena lineal o ramificados, que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, especialmente de 2 a 6 (por ejemplo 2, 3 ó 4) 20 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etenilo (vinilo), propenilo (alilo), iso-propenilo, butenilo, etinilo, propinilo, butinilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo o hex-2-enilo. Preferiblemente, los grupos alquenilo tienen uno o dos (de forma especialmente preferible uno) doble enlace(s), y los grupos alquinilo tienen uno o dos (de 25 forma especialmente preferible uno) triple enlace(s).

Además, los términos alquilo, alquenilo y alquinilo se refieren a grupos en los que se han sustituido uno o más

átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno (preferiblemente F o Cl) tal como, por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo o un grupo trifluorometilo.

El término heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo en el que se ha sustituido uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro, selenio, silicio o azufre (preferiblemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). El término heteroalquilo se refiere además a un ácido carboxílico o a un grupo derivado de ácido carboxílico, tal como, por ejemplo, acilo, acilalquilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, aciloxialquilo, carboxialquilamida o alcoxicarboniloxi.

Preferiblemente, un grupo heteroalquilo contiene de 1 a 12 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (especialmente oxígeno y nitrógeno). De forma especialmente preferible, un grupo heteroalquilo contiene de 1 a 6 (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono y 1, 2 ó 3 (especialmente 1 ó 2) heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (especialmente oxígeno y nitrógeno). El término heteroalquilo de C₁-C₆ se refiere al grupo heteroalquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S y/o N (especialmente O y/o N). El término heteroalquilo de C₁-C₄ se refiere a un grupo heteroalquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S y/o N (especialmente O y/o N). Además, el término heteroalquilo se refiere a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno (preferiblemente F o Cl).

Ejemplos de grupos heteroalquilo son los grupos de fórmulas: R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$, $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$, $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$, $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- , $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$, $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$, $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-Y^a-$, $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-O-Y^a-$, $R^a-O-CS-S-Y^a-$, en las que R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6 ; R^b es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6 ; R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6 ; R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6 , e Y^a es un enlace directo, un grupo alquileno de C_1-C_6 , alquilenilo de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6 , en los que cada grupo heteroalquilo contiene al menos un átomo de carbono, y uno o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor o de cloro.

Ejemplos específicos de grupos heteroalquilo son metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, butoxi, *terc*-butiloxi, metoximetilo, etoximetilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, metoxietilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropiletilamino, metilamino metilo, etilamino metilo, diisopropilamino etilo, metiltio, etiltio, isopropiltio, enol-éter, dimetilamino metilo, dimetilamino etilo, acetilo, propionilo, butiriloxi, acetiloxi,

metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propioniloxi, acetilamino o propionilamino, carboximetilo, carboxietilo o carboxipropilo, N-etil-N-metilcarbamoilo o N-metilcarbamoilo. Otros ejemplos de grupos heteroalquilo son los grupos nitrilo, isonitrilo, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato y alquilnitrilo.

El término cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, un grupo cicloalquenilo) que contiene uno o más anillos (preferiblemente 1 ó 2), y que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares, preferiblemente de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de carbono anulares. El término cicloalquilo se refiere además a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ o NO₂, así como, por ejemplo, cetonas cíclicas tales como, por ejemplo, ciclohexanona, 2-ciclohexenona o ciclopentanona. Otros ejemplos específicos de grupos cicloalquilo son los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, espiro[4,5]decanilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, decalinilo, biciclo[4.3.0]nonilo, tetralina, ciclopentilciclohexilo, fluorociclohexilo o ciclohex-2-enilo.

El término heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se define antes, en el que se han sustituido uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono anulares por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heterocicloalquilo tiene preferiblemente 1 ó 2 anillo(s) que contiene(n) de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos anulares (preferiblemente seleccionados de C, O, N y

20
S). El término heterocicloalquilo se refiere además a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ o NO₂. Los ejemplos son un grupo piperidilo, prolinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, urotropinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo o 2-pirazolinilo, y también lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos.

10 El término alquilocicloalquilo se refiere a grupos que contienen tanto grupos cicloalquilo como también alquilo, alquenoilo o alquinoilo de acuerdo con las definiciones anteriores, por ejemplo grupos alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquenoilo, alquenoilocicloalquilo y alquinoilocicloalquilo. Un grupo alquilocicloalquilo contiene preferiblemente un grupo cicloalquilo que contiene uno o dos anillos que tienen de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de carbono anulares, y uno o dos grupos alquilo, alquenoilo o alquinoilo (especialmente grupos alquilo) que tienen 1 ó 2 a 6 átomos de carbono.

20 El término heteroalquilocicloalquilo se refiere a grupos alquilocicloalquilo como se definen anteriormente, en los que se han sustituido uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heteroalquilocicloalquilo contiene preferiblemente 1 ó 2 anillos que tienen de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos anulares, y uno o dos grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo o heteroalquilo (especialmente grupos alquilo o heteroalquilo) que tienen de 1 ó 2 a 6 átomos de carbono.

Ejemplos de tales grupos son alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquenilo, alquenilheterocicloalquilo, alquinilheterocicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heteroalquilheterocicloalquilo y heteroalquilheterocicloalquenilo, estando los grupos cíclicos saturados o mono-, di- o tri-insaturados.

El término arilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono anulares, preferiblemente de 6 a 10 (especialmente 6) átomos de carbono anulares. El término arilo se refiere además a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o por grupos OH, SH, NH₂, N₃ o NO₂. Los ejemplos son el grupo fenilo, naftilo, bifenilo, 2-fluorofenilo, anilínilo, 3-nitrofenilo o 4-hidroxifenilo.

El término heteroarilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 5 a 14 átomos anulares, preferiblemente de 5 a 10 (especialmente 5 ó 6 ó 9 ó 10) átomos anulares, y que contienen uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 ó 4) átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre anulares (preferiblemente O, S o N). El término heteroarilo se refiere además a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o por grupos OH, SH, N₃, NH₂ o NO₂. Los ejemplos son los grupos piridilo (por ejemplo 4-piridilo), imidazolilo (por ejemplo 2-imidazolilo), fenilpirrolilo (por ejemplo 3-fenilpirrolilo), tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, bencimidazolilo,

benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benztiazolilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, pirazolilo (por ejemplo 3-pirazolilo) e isoquinolinilo.

5 El término aralquilo se refiere a grupos que contienen tanto grupos arilo como también alquilo, alquenilo, alquinilo y/o cicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores, tal como, por ejemplo, los grupos arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, alquilarilcicloalquilo y
10 alquilarilcicloalquenilo. Ejemplos específicos de aralquilos son tolueno, xileno, mesitileno, estireno, cloruro de bencilo, o-fluorotolueno, 1H-indeno, tetralina, dihidronaftaleno, indanona, fenilciclopentilo, cumeno, ciclohexilfenilo, fluoreno e indano. Un grupo aralquilo contiene preferiblemente uno o dos sistemas anulares
15 aromáticos (1 ó 2 anillos) que contienen de 6 a 10 átomos de carbono y uno o dos grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo que contienen de 1 ó 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 ó 6 átomos de carbono anulares.

20 El término heteroaralquilo se refiere a un grupo aralquilo tal como se define antes, en el que se han sustituido uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo, boro o azufre (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno), es decir, a grupos que contienen tanto
25 grupos arilo o heteroarilo, respectivamente, como también alquilo, alquenilo, alquinilo y/o heteroalquilo y/o cicloalquilo y/o heterocicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores. Un grupo heteroaralquilo contiene

preferiblemente uno o dos sistemas anulares aromáticos (1 ó 2 anillos) que contienen de 5 ó 6 a 10 átomos de carbono anulares y uno o dos grupos alquilo, alqueno y/o alquino que contienen 1 ó 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 ó 6 átomos de carbono anulares, en los que se han sustituido 1, 2, 3 ó 4 de estos átomos de carbono por átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Los ejemplos son los grupos arilheteroalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheterocicloalqueno, arilalquilheterocicloalquilo, arilalquenheterocicloalquilo, arilalquinilheterocicloalquilo, arilalquilheterocicloalqueno, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, heteroarilheteroalquilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilcicloalqueno, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalqueno, heteroarilalquilocicloalquilo, heteroarilalquilheterocicloalqueno, heteroarilheteroalquilocicloalquilo, heteroarilheteroalquilocicloalqueno y heteroarilheteroalquilheterocicloalquilo, estando los grupos cíclicos saturados o mono-, di- o tri-insaturados. Ejemplos específicos son un grupo tetrahidroisoquinolinilo, benzoilo, 2- o 3-etilindolilo, 4-metilpiridino, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-, 3- o 4-carboxifenilalquilo.

Como ya se señaló anteriormente, los términos cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo se refieren también a grupos en los que se

han sustituido uno o más átomos de hidrógeno de dichos grupos por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ o NO₂.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere especialmente a grupos en los que se puede haber sustituido uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ o NO₂. Esta expresión se refiere además a grupos que pueden estar sustituidos con uno, dos, tres o más grupos alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, alquinilo de C₂-C₁₀, heteroalquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₈, heterocicloalquilo de C₂-C₁₇, alquilocicloalquilo de C₄-C₂₀, heteroalquilocicloalquilo de C₂-C₁₉, arilo de C₆-C₁₈, heteroarilo de C₁-C₁₇, aralquilo de C₇-C₂₀ o heteroaralquilo de C₂-C₁₉ no sustituidos. Esta expresión se refiere además especialmente a grupos que pueden estar sustituidos con uno, dos, tres o más grupos alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, heteroalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₂-C₉, alquilocicloalquilo de C₇-C₁₂, heteroalquilocicloalquilo de C₂-C₁₁, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de C₁-C₉, aralquilo de C₇-C₁₂ o heteroaralquilo de C₂-C₁₁ no sustituidos.

Los sustituyentes preferidos son F, Cl, Br, OH, =O, NH₂, alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo metilo, etilo, t-butilo), NMe₂, CONH₂, CH₂NMe₂, NHSO₂Me, C(CH₃)₂CN, COMe, OMe, SMe, COOMe, COOEt, CH₂COOH, OCH₂COOH, COOH, SOMe, SO₂Me, ciclopropilo, SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂CH₂CH₂OH, SF₅, SO₂NMe₂, OCF₃, SO₂CF₃, COMe, CN o CF₃.

Sustituyentes especialmente preferidos son F, Cl, Br, Me, OMe, CN o CF₃.

Según una realización preferida, todos los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo y heteroaralquilo descritos aquí pueden estar opcionalmente sustituidos.

5 Cuando un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo contiene más de un anillo, estos anillos pueden estar enlazados entre sí vía un enlace simple o un doble enlace, o estos anillos pueden ser anulados.

10 Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que A es NH.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , NO_2 , ciclopropilo, CN, N_3 , OH, SH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂ o NH_2 .

15 Se prefieren además los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo NO_2 , un grupo CF_3 o un grupo metilo (especialmente H o CH_3 ; especialmente H).

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que A es NH y R^2 es H, NO_2 , CF_3 o CH_3 (especialmente H o CH_3 ; preferiblemente H).

20 Se prefieren además los compuestos de fórmula (I) en la que Cy es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (o fenileno; o arilo de C_6), o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (o heteroarileno) que tiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Preferiblemente, estos grupos están no sustituidos o sustituidos con uno o dos de los siguientes grupos: alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} y/o (a) átomos de halógeno. Especialmente de forma preferible, estos grupos están no sustituidos o sustituidos con uno o dos de los siguientes

25

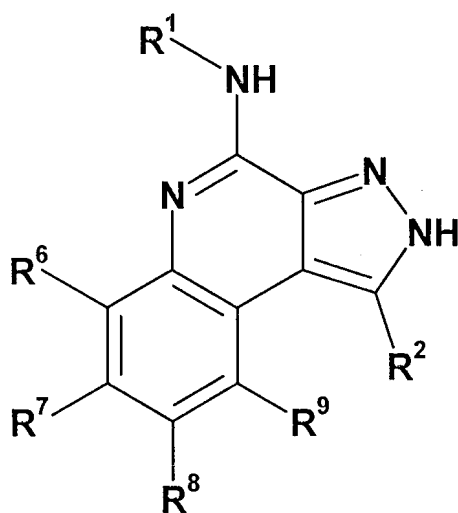
grupos: CH₃, OCH₃, COOMe, OCH₂CH₃, CN y/o un átomo de halógeno como, por ejemplo, Br. Muy preferiblemente, estos grupos están no sustituidos o sustituidos con OMe, F o CN.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (I) en la que Cy es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, un grupo tiofenilo opcionalmente sustituido o un grupo isotiazol opcionalmente sustituido. Preferiblemente, estos grupos están no sustituidos o sustituidos con uno o dos de los siguientes grupos: alquilo de C₁₋₆, heteroalquilo de C₁₋₆ y/o (a) átomos de halógeno. Especialmente de forma preferible, estos grupos están no sustituidos o sustituidos con uno o dos de los siguientes grupos: CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, COOMe, CN y/o un átomo de halógeno como, por ejemplo, Br. Muy preferiblemente, estos grupos están no sustituidos o sustituidos con OMe, F o CN.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (I) en la que Cy es oxazol, tiazol, isoxazol, 1,2,5-tiadiazol, furano, tiofeno, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1H-imidazol, 1H-1,2,4-triazol, 1H-pirrolo, 1H-1,2,3-triazol, 1H-tetrazol, 4H-1,2,4-triazol, 1H-pirazol, 1,2,5-selenadiazol, 1,3-selenazol, selenofeno, 2H-1,2,3-triazol, 1,3-ditio-1-ol, benceno, pirimidina, pirazina, piridina, piridazina, 1,2,4-triazina, 1,2,3-triazina, 1,4-ditiina o un regioisómero de los mismos. Estos grupos pueden estar no sustituidos o sustituidos. Preferiblemente, estos grupos están no sustituidos o sustituidos con uno o dos de los siguientes grupos: alquilo de C₁₋₆, heteroalquilo de C₁₋₆ y/o un átomo de halógeno. Especialmente de forma preferible, estos grupos están no sustituidos o sustituidos con uno o dos de los siguientes grupos: CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, COOMe, CN y/o un átomo de halógeno como, por ejemplo, Br.

Muy preferiblemente, estos grupos están no sustituidos o sustituidos con OMe, F o CN.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

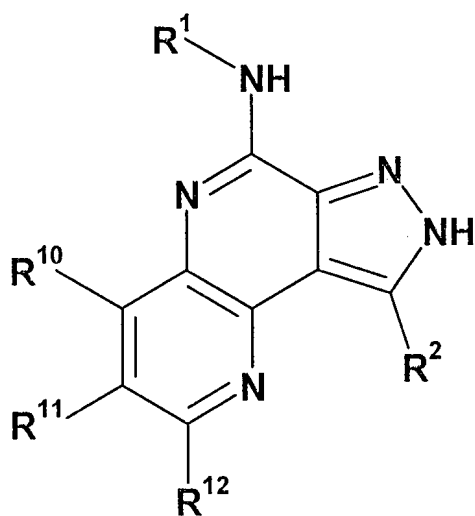
en la que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo de C₁₋₆, heteroalquilo de C₁₋₆ y un átomo de halógeno, y en la que R¹ y R² son como se definen anteriormente.

Preferiblemente, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, OH, OCH₃, CN y un átomo de halógeno (como por ejemplo F, Cl, Br o I).

Especialmente de forma preferible, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, OH, CN, OMe, F, Cl, Br e I (por ejemplo H, OH, OMe, F, Cl, Br e I; preferiblemente de H, F, OMe y CN; especialmente de H y OCH₃), en el que preferiblemente 2, 3 ó 4 de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son H.

Más preferiblemente, uno o dos de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son F, CN o OMe (especialmente OMe) y el otro de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son H.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (Ib):



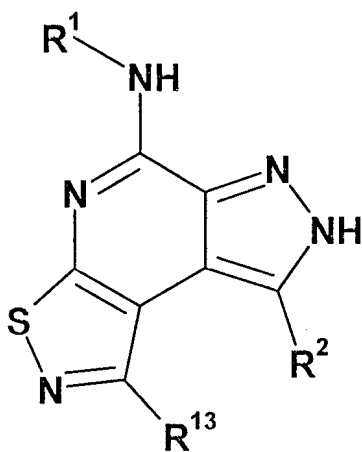
(Ib)

en la que R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} y un átomo de , y en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

Preferiblemente, R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de H, OCH_3 , CN y un átomo de halógeno (como por ejemplo Br); preferiblemente de H, F, CN y OMe.

Especialmente de forma preferible, R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de H, F, CN y OMe (preferiblemente H y OCH_3 ; especialmente H), en el que preferiblemente 2 ó 3 de R^{10} , R^{11} y R^{12} son H.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (Ic):



(Ic)

af

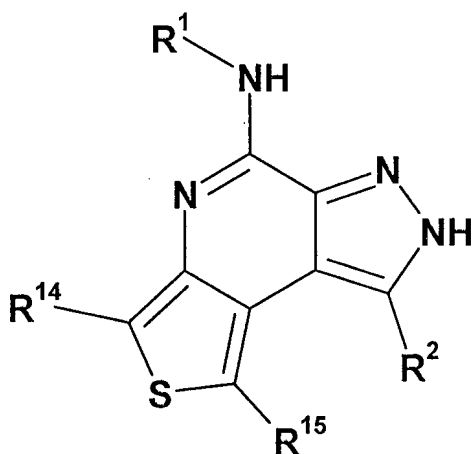
en la que R^{13} se selecciona de H, alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} y un átomo de halógeno, y en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

Preferiblemente, R^{13} se selecciona de H, CH_3 , OCH_3 , CN y un átomo de halógeno (como por ejemplo Br).

5 Especialmente de forma preferible, R^{13} es metilo.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (Id):

10



(Id)

15

en la que R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} y un átomo de halógeno, y en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

Preferiblemente, R^{14} es COOMe y R^{15} es H.

20

Se prefieren además los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) en las que R^1 es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

25

Se prefieren además los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) en las que R^1 es un grupo arilo, heteroarilo, CH_2 -arilo o CH_2 -heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) en las que R¹ es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o un grupo arilheterocicloalquilo, heteroarilcicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres anillos (especialmente dos anillos anulados) y 9 a 20 (especialmente 9 ó 10) átomos anulares. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O. Más preferiblemente, el número de heteroátomos es 1 a 6 (especialmente 1, 2, 3 ó 4).

Especialmente de forma preferible, R¹ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene un anillo que contiene 5 ó 6 átomos anulares. Preferiblemente, este grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con uno o más grupos (especialmente uno) alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, alquinilo de C₂-C₁₀, heteroalquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₈, heterocicloalquilo de C₂-C₁₇, alquilcicloalquilo de C₄-C₂₀, heteroalquilcicloalquilo de C₂-C₁₉, arilo de C₆-C₁₈, heteroarilo de C₁-C₁₇, aralquilo de C₇-C₂₀ o heteroaralquilo de C₂-C₁₉. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O. Especialmente de forma preferible, el grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con uno o más grupos (especialmente uno) alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, heteroalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₂-C₉, alquilcicloalquilo de C₇-C₁₂, heteroalquilcicloalquilo de C₂-C₁₁, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de C₁-C₉, aralquilo de C₇-C₁₂ o heteroaralquilo de C₂-C₁₁. Preferiblemente, los

heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) en las que R¹ es un grupo de fórmula -CH₂-Ar en la que Ar es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o un grupo arilheterocicloalquilo, heteroarilcicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres anillos (especialmente dos anillos anulados) y 9 a 20 (especialmente 9 ó 10) átomos anulares. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O. Más preferiblemente, el número de heteroátomos es de 1 a 6 (especialmente 1, 2, 3 ó 4).

Especialmente de forma preferible, Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene un anillo que contiene 5 ó 6 átomos anulares. Preferiblemente, este grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con uno o más grupos (especialmente uno) alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, alquinilo de C₂-C₁₀, heteroalquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₈, heterocicloalquilo de C₂-C₁₇, alquilcicloalquilo de C₄-C₂₀, heteroalquilcicloalquilo de C₂-C₁₉, arilo de C₆-C₁₈, heteroarilo de C₁-C₁₇, aralquilo de C₇-C₂₀ o heteroaralquilo de C₂-C₁₉. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O. Especialmente de forma preferible, el grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con uno o más grupos (especialmente uno) alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, heteroalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₂-C₉, alquilcicloalquilo de C₇-C₁₂, heteroalquilcicloalquilo de

C₂-C₁₁, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de C₁-C₉, aralquilo de C₇-C₁₂ o heteroaralquilo de C₂-C₁₁. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O.

Más preferiblemente, R¹ es un grupo de fórmula -CH₂CH₂OCH₃ o un grupo 2-amino ciclohexilo.

Más preferiblemente, R¹ es un grupo de fórmula X¹-L¹-Y¹ o un grupo de fórmula X¹-L¹-Y¹-L²-Z¹ en las que

X¹ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

L¹ es un enlace o un grupo de fórmula -CH₂-, -C(=O)-, -SO-, -SO₂-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-; -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, -NH-SO₂-NH-, -CH₂-NH-CH₂-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH- o -NH-C(=O)-NH- (preferiblemente, L¹ es un enlace o un grupo de fórmula -CH₂-, -C(=O)-, -SO₂- o -NH-C(=O)-NH-);

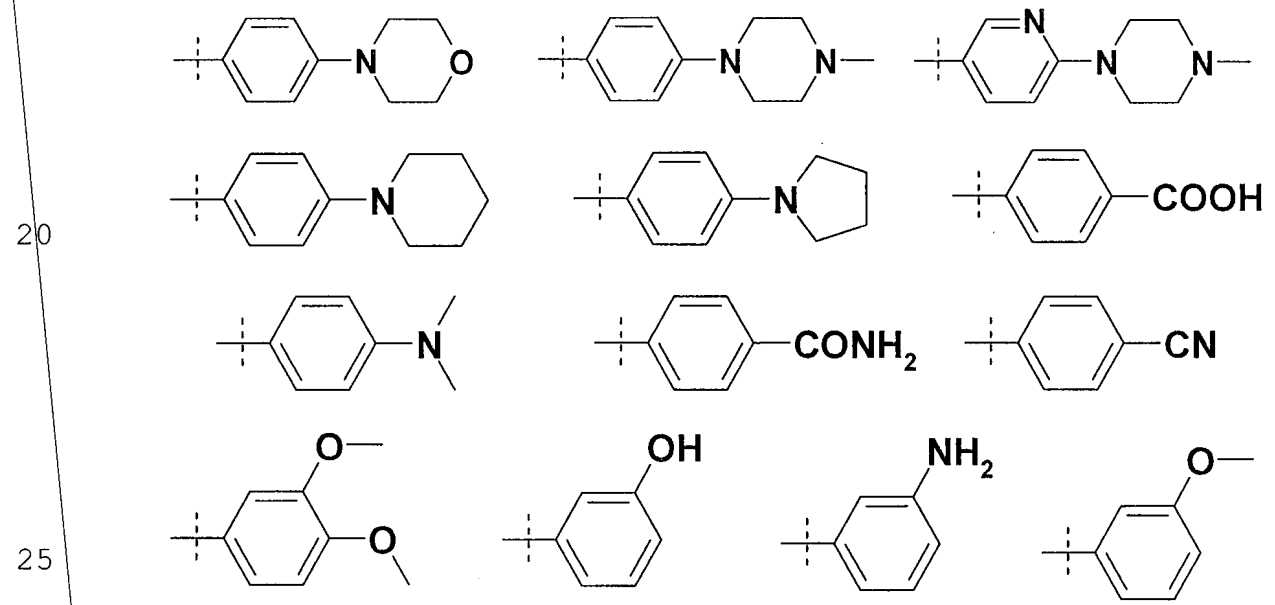
Y¹ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C₃-C₇ opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N (preferiblemente, Y¹ es un grupo cicloalquilo de C₃-C₇ opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N);

L² es un enlace o un grupo de fórmula -CH₂-, -C(=O)-, -SO-, -SO₂-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-; -C(=O)-O-, -O-C(=O)-,

-NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, -NH-SO₂-NH-, -CH₂-NH-CH₂-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH- o -NH-C(=O)-NH- (preferiblemente, L² es un enlace o un grupo de fórmula -CH₂-, -C(=O)-, -SO₂- o -NH-C(=O)-NH-; de manera especialmente preferible, L² es un enlace); y

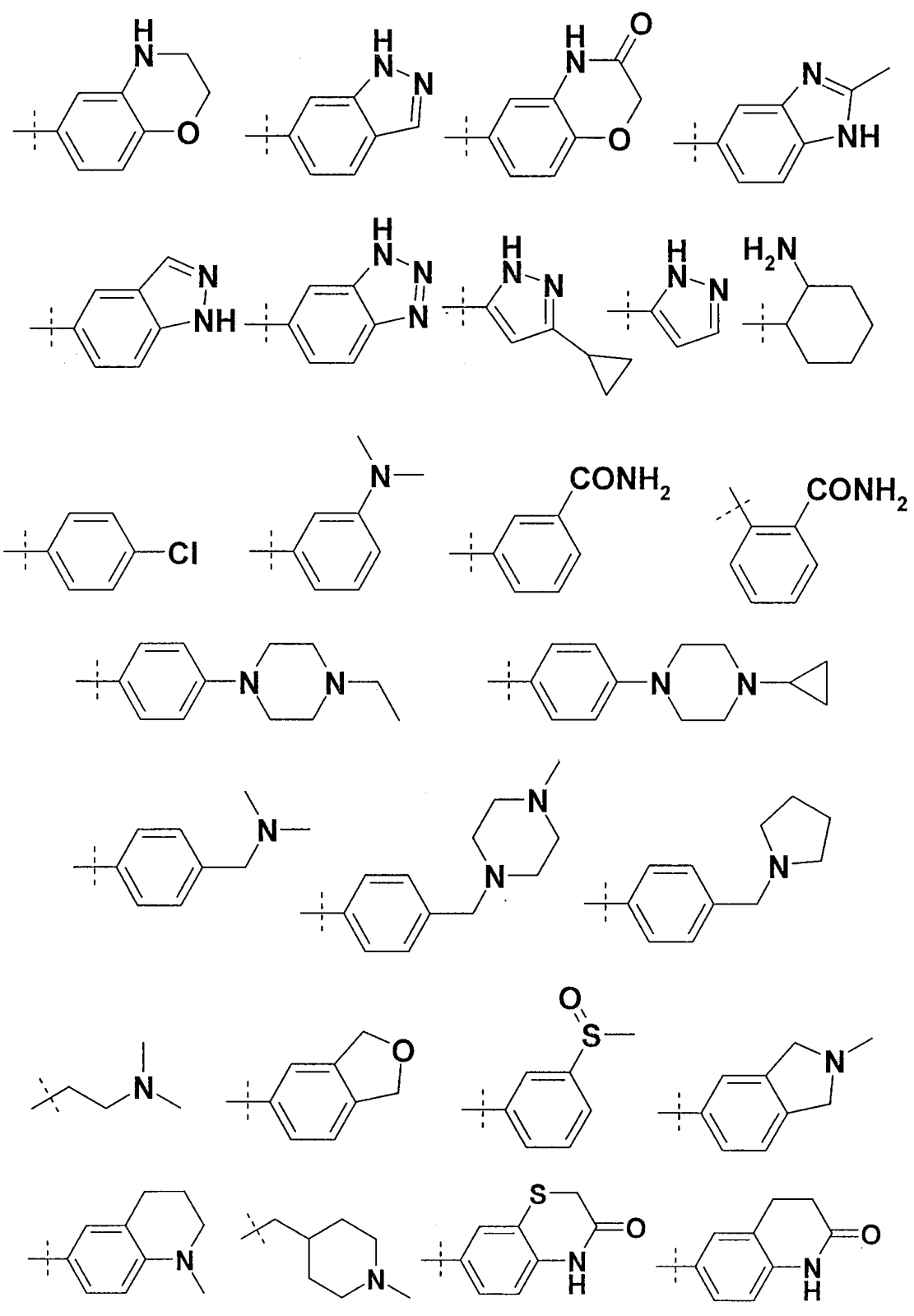
5 Z¹ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C₃-C₇ opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N (preferiblemente, Z¹ es un grupo cicloalquilo de C₃-C₇ opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N).

15 De manera especialmente preferible, R¹ se selecciona de los siguientes grupos:

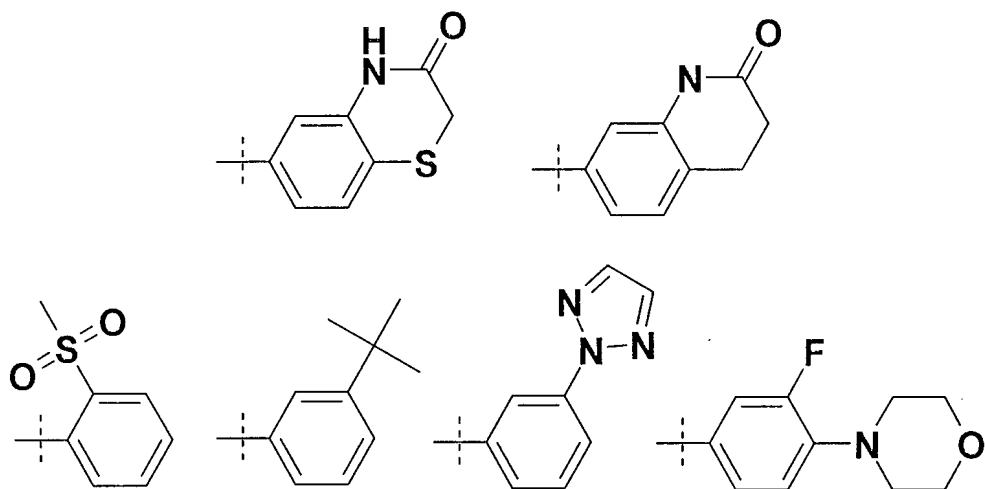


64

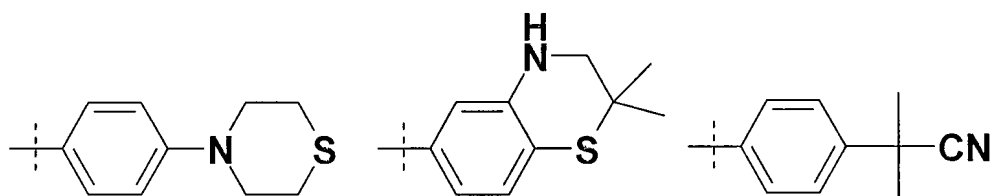
5
10
15
20
25



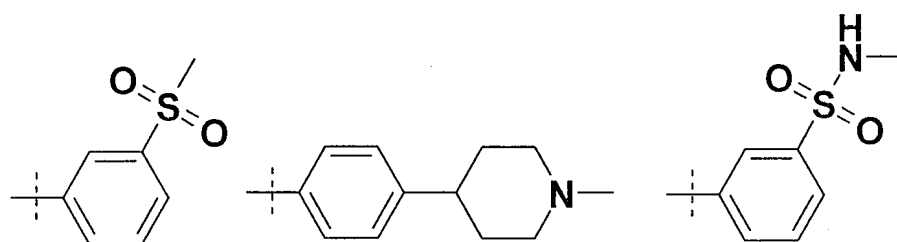
5



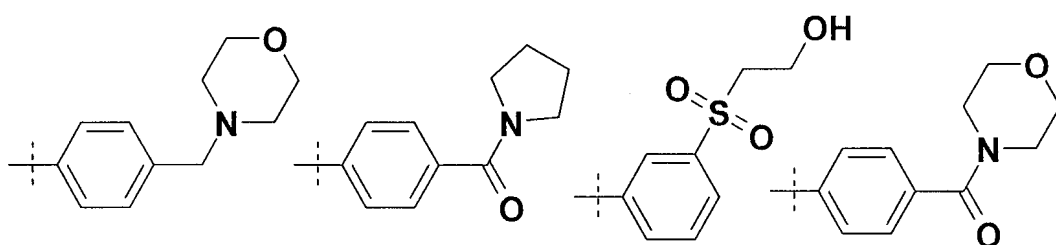
10



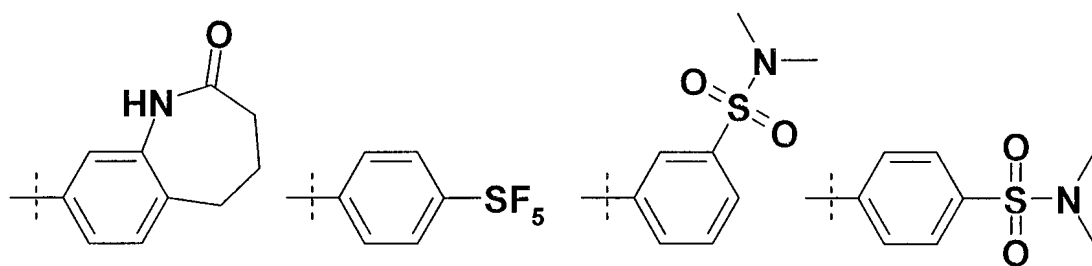
15



20

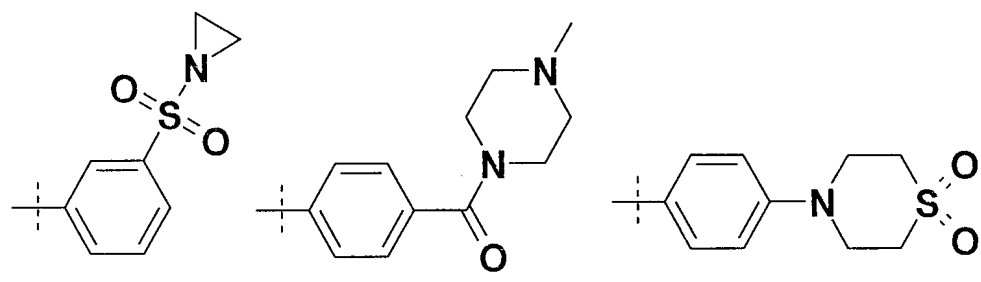


25

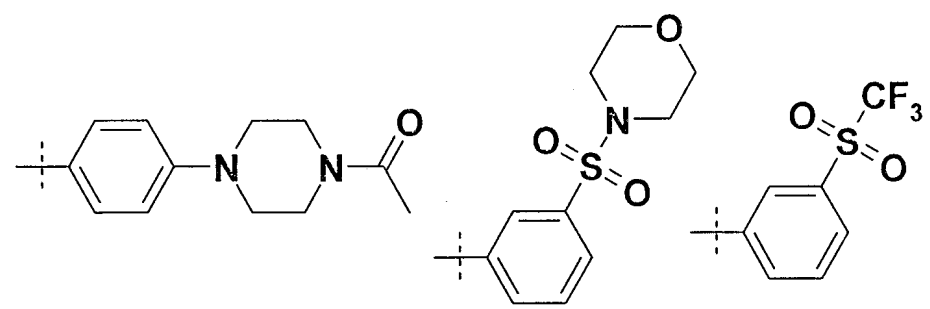


up

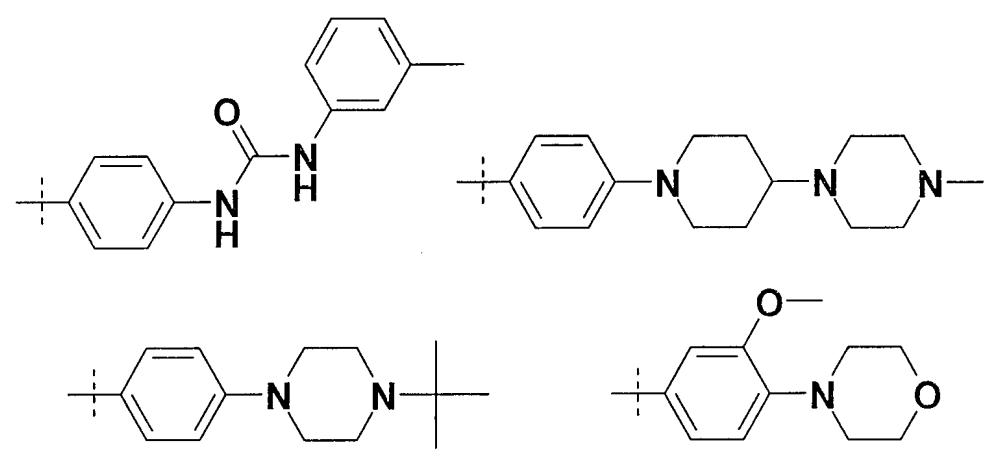
5



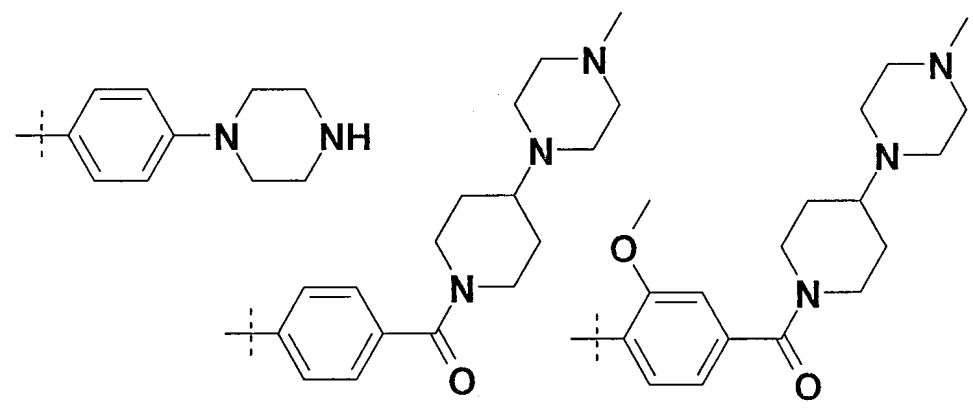
10



15



20



25

Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) en los que R¹ deriva de las siguientes aminas:

m-toluidina; 3-(trifluorometil)anilina; 3,4,5-trimetoxianilina; 1H-indazol-5-amina; anilina; 1H-indazol-6-amina; 3-cloroanilina; 7-metil-1H-indazol-5-amina; 2-metoxietan-1-amina; tiofen-2-ilmetanamina; 6-metil-1H-indazol-5-amina; 2H-indazol-6-amina; 4-aminobenzoato de metilo; 1H-benzo[d]imidazol-5-amina; 2H-indazol-7-amina; 5 (1-metil-1H-pirrol-2-il)metanamina; benzo[d][1,3]dioxol-5-amina; piridin-3-amina; 1-metil-1H-indazol-6-amina; 6-metoxipiridin-3-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilina; piridin-2-amina; 5-bromopiridin-2-amina; isoquinolin-3-amina; 4-metilpiridin-10 2-amina; 4,6-dimetilpiridin-2-amina; 1H-indazol-7-amina; benceno-1,3-diamina; 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina; 3-aminobencimidamida; 4-(piperidin-1-il)anilina; N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina; 3-aminobenzamida; 3,4-dimetoxianilina; 4-morfolinoanilina; 2-metil-1H-15 benzo[d]imidazol-6-amina; ácido 4-aminobenzoico; 4-aminobenzamida; 4-aminobenzonitrilo; 3-metoxianilina; 4-metoxianilina; 3-aminobenzonitrilo; benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-amina; 3-aminopiridin-2(1H)-ona; 2-etoxianilina; 1H-pirazol-3-amina; 5-amino-1H-pirazol-4-carboxamida; 2-fenoxianilina; 3-fenoxianilina; 5-amino-1H-20 benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; 1H-indol-5-amina; 4-(aminometil)anilina; 1H-indol-6-amina; N1,N1-dimetilbenceno-1,3-diamina; 3-fenil-1H-pirazol-5-amina; N1,N1-dietilbenceno-1,4-diamina; 4-(pirrolidin-1-il)anilina; 4H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; 3-morfolinoanilina; 3-ciclobutil-1H-pirazol-5-amina; 4-(4,5-25 dihidro-1H-imidazol-2-il)anilina; 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona; 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina; 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 6-amino-2H-

benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona; 5-(terc-butil)-1H-pirazol-3-
amina; 3-metil-1H-pirazol-5-amina; 5-ciclopropil-1H-
pirazol-3-amina; 4-(1H-tetrazol-5-il)anilina; 2,3-
dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-amina; 4-(1-metilpiperidin-4-
il)anilina; 6-morfolinopiridin-3-amina; 4-(2-
5 metoxietoxi)anilina; 4-etoxi-3-metoxianilina; 1-(4-
aminofenil)pirrolidin-2-ona; 4-tiomorfolinoanilina; 5-
aminobenczo[d]oxazol-2(3H)-ona; 3,4-dihidro-2H-
benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 7-aminoquinazolin-4-ol; 1,1-
dióxido de 4-(4-aminofenil)tiomorfolina; 2-(4-
aminofenil)acetamida; 3-aminofenol; 3,4-dietoxianilina; 6-
10 amino-1H-benczo[d][1,3]oxazina-2,4-diona; 5-amino-2-
metoxifenol; 3-metoxi-N-metilanilina; N-(3-
aminofenil)acetamida; 1H-pirazol-4-amina; 4-fluoro-3-
metoxianilina; 3-fluoro-4-metoxianilina; 1-metil-1H-
benzo[d]imidazol-5-amina; 1-(3-aminofenil)etan-1-ona; N-(4-
aminofenil)acetamida; 1H-pirrol-2,3-b]piridin-6-amina; 3-
15 aminobencenosulfonamida; 4-aminobencenosulfonamida;
piridin-2,6-diamina; 1,2,3-trimetil-1H-indol-5-amina;
pirimidin-2,4-diamina; 5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-
amina; 5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-amina; N-(5-amino-
2-metoxifenil)acetamida; 1H-benczo[d]imidazol-2-amina; 1H-
imidazol-2-amina; 1-(4-aminofenil)etan-1-ona; 4H-
20 benzo[d][1,3]dioxin-6-amina; 1,3-dihidroisobenzofuran-5-
amina; 1-metil-1H-benczo[d]imidazol-6-amina; 4,5-
dimetiltiazol-2-amina; 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-
il)anilina; 6-metilpiridin-2-amina; 4-metiltiazol-2-amina;
4,5,6,7-tetrahidrobenczo[d]tiazol-2-amina; 4-fenoxianilina;
2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-
25 8-amina; 4-(piridin-4-ilmetil)anilina; 4-aminobenceno-1,2-
diol; 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina; 1-(4-(4-
aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 6-(4-metilpiperazin-

cu

1-il)piridin-3-amina; N1,N1,2-trimetilbenceno-1,4-diamina;
4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina; amoniaco; 3-fluoro-
4-morfolinoanilina; 7-aminoquinoxalin-2(1H)-ona; 3-metil-4-
(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 4-(piperazin-1-il)anilina;
4-((dimetilamino)metil)anilina; 2-fluoro-4-
5 morfolinoanilina; 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina; 8-amino-
4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; 5-amino-1,3-
dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; 4-bencilanilina; 2-
metil-4-morfolinoanilina; N1-metil-N1-(1-metilpiperidin-4-
il)benceno-1,4-diamina; 4-(2-morfolinoetil)anilina; 3-
10 cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-7-amina; ciclohexano-1,2-diamina;
piridin-4-amina; 2-(4-aminofenil)-N-(4-
metoxifenetil)acetamida; 3-(piperazin-1-il)anilina; 4-
amino-N-(2-(dietilamino)etil)benzamida; 2-(4-
metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-amina; 7-amino-2H-
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 3,4-dihidro-2H-
15 benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 3-(4-metilpiperazin-1-
il)anilina; 3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)anilina; 6-metil-
5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-amina; (4-
aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona; (4-
aminofenil)(morfolino)metanona; 4-(pirrolidin-1-
ilmetil)anilina; (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-
20 il)metanona; N2-(2-(dimetilamino)etil)pirimidin-2,5-
diamina; 4-(morfolinometil)anilina; 4-((4-metilpiperazin-1-
il)metil)anilina; 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluoroanilina;
4-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)anilina; 4-((4-
bencilpiperidin-1-il)metil)anilina; p-toluidina; 6-(2-
(dimetilamino)etoxi)piridin-3-amina; 2-metil-1H-
25 benzo[d]imidazol-5-amina; N2-(3-
(dimetilamino)propil)piridin-2,5-diamina; N2-(2-
(dimetilamino)etil)piridin-2,5-diamina; 6-((1-

metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina; 4-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)anilina; 4-(4-isobutilpiperazin-1-il)anilina; 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina; 4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)anilina; 4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)anilina; ácido 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)acético; ácido 2-(4-amino-2-metoxifenoxi)acético; (4-aminofenil)metanol; 4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)anilina; ácido 2-(4-aminofenil)acético; ácido 6-amino-2-naftoico; ácido 3-aminobenzoico; ácido 4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; 1-(4-aminofenil)-3-(m-tolil)urea; ácido 2-(4-aminofenoxi)acético; 2-metilisoindolin-5-amina; (4-amino-3-metoxifenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona; 4-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida; (4-aminofenil)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona; (4-aminofenil)(azetidín-1-il)metanona; 4-amino-N,N-dimetilbenzamida; (4-aminofenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona; 1-(4-aminobenzoil)piperidin-4-ona; (4-aminofenil)(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metanona; (4-aminofenil)(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona; 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-amina; pentafluoruro de 3-aminofenilazufre; 4-fluoroanilina; 3,4-difluoroanilina; N-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida; 3-((6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)amino)propan-1-ol; N3-fenetil-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3,6-diamina; 3,5-difluoroanilina; 3-fluoro-4-metilanilina; 3,4,5-trifluoroanilina; 4-nitroanilina; 3-metoxi-4-morfolinoanilina; 3-(metilsulfonil)anilina; 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol; 4-(difluorometoxi)-3-metoxianilina; 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina; 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina; 2,3-dimetoxianilina; 2,4-

dimetoxianilina; 3,5-dimetoxianilina; 4-amino-N,N-
dimetilbencenosulfonamida; 3-amino-N-
ciclopropilbencenosulfonamida; 4-(2H-1,2,3-triazol-2-
il)anilina; 3-(metilsulfinil)anilina; 3-(2H-1,2,3-triazol-
2-il)anilina; 3-amino-N-metilbencenosulfonamida; 3-
5 (morfolinosulfonil)anilina; 3-
((trifluorometil)sulfonil)anilina; 2-((3-
aminofenil)sulfonil)etan-1-ol; N-(4-aminofenil)-4-
fluorobenzamida; 4-morfolino-3-nitroanilina; 2,4-
difluoroanilina; 2-aminobenzamida; 4-cloroanilina; N1,N1-
dimetiletano-1,2-diamina; (1-metilpiperidin-4-
10 il)metanamina; 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina;
2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo; pentafluoruro de 4-
aminofenilazufre; 3-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida; 2-
(metilsulfonil)anilina; 4-(4-(4-metilpiperazin-1-
il)piperidin-1-il)anilina; 3-((dimetilamino)metil)anilina;
(4-aminofenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-
15 il)metanona.

Más preferiblemente, R¹ puede derivar de las
siguientes aminas:

formamida; 2-aminoetan-1-ol; prop-2-in-1-amina; N1-
metiletano-1,2-diamina; 2-aminoacetnitrilo; 3-aminopropan-
1-ol; butan-1-amina; ciclopropanamina; propan-2-amina; 3-
20 aminopropanonitrilo; 4-aminobutan-1-ol; ciclobutanamina; 2-
aminopropan-1-ol; acetamida; ciclopropilmetanamina; 5-
aminopentan-1-ol; 2-aminoacetamida; isoxazol-3-amina;
tiazol-2-amina; 3-aminopropano-1,2-diol; ciclopentanamina;
piperidin-4-amina; piperidin-3-amina; pirimidin-2-amina; 2-
aminociclopentanol; 3-aminopropanamida; tetrahydro-2H-
25 piran-4-amina; 2-metilpropan-2-amina; o-toluidina; 2,2,2-
trifluoroetan-1-amina; fenilmetanamina; piperidin-4-
ilmetanamina; 2-aminociclohexanol; 4-aminobutanamida;

42

- 50 -

piperidin-3-ilmetanamina; 1-metil-1H-pirazol-4-amina; 2-metoxianilina; 2-cloroanilina; 2-aminopropanamida; 4-metiltiofen-2-amina; 2-feniletan-1-amina; 1H-pirazol-5-amina; 5-metilisoxazol-3-amina; 2-morfolinoetan-1-amina; 1-(aminometil)-N-metilciclopropanamina; 1-metil-1H-pirrol-3-amina; 5-metiltiazol-2-amina; 5-metiltiofen-2-amina; 4-aminofenol; 3-fluoroanilina; 3,5-dimetilisoxazol-4-amina; 3-morfolinopropan-1-amina; 2-aminobutanamida; 4-yodoanilina; (3-aminofenil)metanol; 2-aminotiazol-4-carbaldehído; 3-bromoanilina; 2,6-dimetilanilina; 4-etilanilina; 3-amino-2-metilfenol; 4-(metiltio)anilina; 3-etilanilina; 1-feniletan-1-amina; 2-(4-aminofenil)etan-1-ol; 5-aminonicotinaldehído; 6-aminonicotinaldehído; 4-aminobenzaldehído; 3-aminobenzaldehído; indolin-6-amina; 4-amino-2-metoxifenol; 2-aminopirimidin-5-carbaldehído; 5-aminopirazin-2-carbaldehído; 5-aminopicolinaldehído; 3-metoxi-4-metilanilina; 6-aminopirazin-2-carbaldehído; N1,6-dimetilbenceno-1,3-diamina; 5-metil-1H-pirazol-3-amina; 4-etoxianilina; 2,3-dihidrobenzofuran-5-amina; 3-etoxianilina; benzo[d]tiazol-5-amina; benzo[d]tiazol-6-amina; piperidin-3-carboxamida; imidazo[1,2-a]piridin-6-amina; piperidin-4-carboxamida; benzo[d]tiazol-7-amina; benzo[d]isoxazol-5-amina; 4-metoxi-3-metilanilina; benzo[d]tiazol-2-amina; 4-vinilanilina; benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-amina; 1-aminociclopropanocarboxamida; 2-fenilciclopropanamina; 2-aminociclopentanocarboxamida; 3-vinilanilina; (5-amino-2-metoxifenil)metanol; 2-(4-aminofenoxi)etan-1-ol; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; (4-amino-2-metoxifenil)metanol; 2-amino-4-metilpirimidin-5-carbaldehído; 6-amino-4-metilnicotinaldehído; 2-isopropoxianilina; 6-amino-2-metilnicotinaldehído; 4-amino-2-metilfenol; 5-amino-2-metilfenol; 3-cloro-4-metoxianilina;

3,5-dimetilanilina; N-(3-aminofenil)formamida; 2-(3-aminofenoxi)etan-1-ol; N-(6-aminopiridin-2-il)formamida; 4-amino-2-fluorofenol; 5-amino-2-hidroxibenzonitrilo; 4-amino-3-fluorofenol; N-(4-aminofenil)formamida; 2,4-dimetilanilina; 3,4-dimetilanilina; 2-fluoro-5-metilanilina; 2,5-dimetilanilina; quinoxalin-6-amina; quinolin-6-amina; 2-amino-3-metilbutanamida; quinoxalin-5-amina; naftalen-1-amina; naftalen-2-amina; 4-fluoro-3-metilanilina; quinolin-5-amina; quinolin-8-amina; 2,6-dimetilpirimidin-4-amina; 1-(4-aminofenil)etan-1-ol; 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-amina; 3-metoxi-4-(metoximetil)anilina; 2-fluoro-4-metoxianilina; 5-amino-6-metoxipirazin-2-carbaldehído; 2-amino-4-metoxipirimidin-5-carbaldehído; 6-amino-5-metoxinicotinaldehído; 3-cloro-4-fluoroanilina; 4H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 4-isopropilanilina; 4-amino-2,5-dimetilfenol; 4-amino-2-clorofenol; 4H-benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 3-(2-metoxietoxi)anilina; 4-metoxi-2-metilanilina; 5-metoxi-2-metilanilina; 3-(2-(metilamino)etoxi)anilina; 3-isopropilanilina; 4-amino-2,3-dimetilfenol; N-(5-amino-2-metilfenil)formamida; 2-amino-4-metilpentanamida; 4-cloro-3-metilanilina; 3-aminociclopentanocarboxamida; 2-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina; 3,4-dihidroquinolin-6-amina; 2-amino-4-metilpentanotioamida; 2-(isopentiloxi)anilina; 6-amino-5-metilnicotinaldehído; 5-amino-6-metilpirazin-2-carbaldehído; 2-amino-6-metilpirimidin-4-carbaldehído; 2-metil-2H-indazol-6-amina; 5-amino-6-metilpicolinaldehído; 5-amino-4-metilpicolinaldehído; 4-isopropoxianilina; 1-metil-1H-indazol-5-amina; 3,5-dicloroanilina; 3,4-dicloroanilina; [1,1'-bifenil]-2-amina; 2,6-dimetoxipiridin-3-amina; 4-metoxi-3,5-dimetilanilina; 2-metil-2H-indazol-5-amina; 3-(etil(hidroxi)amino)anilina; 3-

isopropoxianilina; N1-isopropilbenceno-1,3-diamina; 4-amino-5-cloro-2-metilfenol; 1-metil-1H-indol-4-amina; 1H-indazol-4-amina; 1-metil-1H-indazol-4-amina; 2-metil-2H-indazol-4-amina; 1H-indol-4-amina; 1H-benzo[d]imidazol-6-amina; 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina; 2-metilbenzo[d]tiazol-5-amina; 4-(metilsulfinil)anilina; 1-metil-1H-indol-5-amina; 3-(2-aminofenil)propanamida; ácido 2-((2-aminociclohexil)amino)acético; (2,3,6-trifluorofenil)metanamina; 5-bromo-2-cloropirimidin-4-amina; 1-metil-1H-indazol-7-amina; 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-amina; 2-metil-2H-indazol-7-amina; 2-metilbenzo[d]oxazol-7-amina; 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina; 4-(1H-imidazol-1-il)anilina; 4-(1H-pirazol-1-il)anilina; 5-aminoindolin-2-ona; 6-aminoindolin-2-ona; 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)anilina; 3-(4-amino-2-metoxifenoxi)propan-1-ol; 2-((4-aminofenil)(metil)amino)etan-1-ol; 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; 4-amino-N-metilbenzamida; 3-amino-N-metilbenzamida; 1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina; 4-(oxazol-4-il)anilina; 4-(pirrolidin-3-il)anilina; 2-(trifluorometoxi)anilina; 3-cloro-4-metoxi-5-metilanilina; ácido 2-((2-aminofenil)imino)acético; 3-(oxazol-5-il)anilina; (5-aminobenzofuran-2-il)metanol; 3,4,5-trimetilanilina; N-(5-amino-2-fluorofenil)formamida; 4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo; 3-aminobenzoato de metilo; N-(3-amino-4-etoxifenil)formamida; 2-((3-aminofenil)amino)propan-1-ol; 2-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina; 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina; 3-(1H-pirazol-1-il)anilina; 2-amino-2-fenilacetamida; 4-(tiazol-4-il)anilina; 1,2-dimetil-1H-indol-4-amina; 4-(oxazol-5-il)anilina; 1-etil-1H-indol-4-

amina; 3-(tiazol-2-il)anilina; 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)anilina; 3-(isoxazol-3-il)anilina; 4-(isoxazol-3-il)anilina; 4-(isoxazol-5-il)anilina; 4-(tiofen-2-il)anilina; 3-(1H-tetrazol-1-il)anilina; 4-(1H-tetrazol-1-il)anilina; 3-(1H-imidazol-1-il)anilina; 5-aminobenzofuran-2(3H)-ona; 8-metilquinolin-4-amina; 2-amino-2-(piridin-3-il)acetamida; 1-fenil-1H-pirazol-4-amina; 1-fenil-1H-pirrol-3-amina; 3-(2H-tetrazol-2-il)anilina; 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina; 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina; 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina; 3-(pirrolidin-1-il)anilina; 3-(1H-pirrol-1-il)anilina; 4-(1H-pirrol-1-il)anilina; 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina; 4-(tiazol-2-il)anilina; 3-(tiazol-4-il)anilina; 3-(oxazol-4-il)anilina; 3-(tiazol-5-il)anilina; 4-(tiazol-5-il)anilina; 6-fluoronaftalen-2-amina; 2-((2-aminociclohexil)amino)acetato de metilo; 4-isobutoxianilina; 2-metilquinolin-6-amina; 2-metilquinolin-8-amina; 3-metilcinnolin-5-amina; 2-(4-aminofenil)propan-2-ol; 2-((4-aminofenil)(etil)amino)etan-1-ol; 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina; 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)anilina; 3-metoxi-4-((2-metoxietoxi)metil)anilina; N1-(2-metoxietil)-N1-metilbenceno-1,4-diamina; 4-isopropoxi-3-metoxianilina; ácido 4-amino-2-metoxibenzoico; 4-(piperidin-4-il)anilina; 4-amino-N,2-dimetilbenzamida; 6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-amina; 6-(piperidin-4-il)piridin-3-amina; 4-(3-(dimetilamino)propil)anilina; 4-(piridin-3-il)anilina; 4-(piperidin-3-il)anilina; 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; 3,5-dicloro-4-metoxianilina; 4-amino-2-cloro-6-metilfenol; 3-(4-aminofenoxi)propano-1,2-diol; 3-(terc-butil)anilina; 2-(5-amino-1H-indazol-1-il)etan-1-ol; 2-(6-amino-1H-indazol-1-il)etan-1-ol; 4-cloro-2,5-dimetoxianilina; 3-aminobenzoato de etilo; 4-(terc-butil)anilina; 4-cloro-3,5-dimetilanilina;

5 N-(3-amino-5-clorofenil)formamida; 4-
(trifluorometil)anilina; [1,1'-bifenil]-3-amina; 6-amino-
2H-cromen-2-ona; 7-amino-2H-cromen-2-ona; 2-(4-
aminofenil)acetato de metilo; 2-(3-aminofenil)acetato de
metilo; 5-amino-2-hidroxibenzoato de metilo; 4-amino-2-
hidroxibenzoato de metilo; ácido 5-amino-2-metoxibenzoico;
3-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina; 4-metil-4H-
benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 3-amino-4-isopropilfenol; 5-
metil-3-fenilisoxazol-4-amina; 3-(pirimidin-2-il)anilina;
3-(pirimidin-5-il)anilina; 2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-
a]indol-8-amina; 4-(pirimidin-2-il)anilina; 3-(piridin-3-
il)anilina; 4-(piridin-2-il)anilina; 6-metoxinaftalen-2-
amina; 2-metil-2H-indol-4-amina; 4-cloronaftalen-1-amina;
3-(piridin-4-il)anilina; 4-amino-2-metoxibenzamida; 3-(5-
metil-1H-tetrazol-1-il)anilina; 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-
il)anilina; 2-fluoro-4-(tiazol-4-il)anilina; 4-(pirimidin-
5-il)anilina; 3-(pirazin-2-il)anilina; 4-(pirazin-2-
il)anilina; 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)anilina; 3-
15 (piridazin-4-il)anilina; 4-(piridazin-4-il)anilina; 4-
(piridin-4-il)anilina; 3-(piridin-2-il)anilina; [1,1'-
bifenil]-4-amina; 7-cloro-1H-indazol-6-amina; 6-
bromonaftalen-2-amina; 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)anilina;
4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina; 4-(1-metil-1H-
imidazol-2-il)anilina; 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)anilina;
20 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)anilina; 3-(2-metil-1H-
imidazol-1-il)anilina; 2-(4-aminofenil)-2-metilpropan-1-ol;
1-(4-aminofenil)azetidín-3-ol; 2-aminoquinazolin-6-
carbaldehído; 1-(4-aminofenil)-2-metilpropan-2-ol; 2-(4-
aminofenoxi)-N-metilacetamida; 4-(1,4-oxazepan-4-il)anilina;
25 3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)anilina; 4-amino-N-
propilbenzamida; 3-aminoquinolin-6-carbaldehído; 4-
((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)anilina; 4-((tetrahidro-2H-

piran-4-il)oxi)anilina; 4-(piridin-4-iloxi)anilina; 4-(3-fluoroazetidín-1-il)anilina; 4-amino-N-(2-hidroxietil)benzamida; 1-(4-aminofenil)ciclobutanol; 2-aminoquinolin-6-carbaldehído; 4-(2-metoxipropan-2-il)anilina; 2-((4-amino-2-metoxifenil)(metil)amino)etan-1-ol; 4-metoxi-3-(pirrolidín-1-il)anilina; 4-(3-metilazetidín-1-il)anilina; 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina; 4-(trifluorometoxi)anilina; 3-metil-1H-indazol-6-amina; 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina; 3-(trifluorometoxi)anilina; 4-amino-N-etoxibenzamida; 3-amino-N-propilbenzamida; 4-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)anilina; 3-(5-amino-1H-indazol-1-il)propan-1-ol; 4-amino-2,6-diclorofenol; 3-(6-amino-1H-indazol-1-il)propan-1-ol; 2-((3-aminofenil)imino)acetamida; 5-amino-2-metoxibenzoato de metilo; 2-((2-aminofenil)imino)acetato de etilo; 4-((trifluorometil)tio)anilina; ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico; ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico; ácido 2-((3-aminofenil)imino)acético; 2,2'-((3-aminofenil)azanodiil)bis(etan-1-ol); 2,2'-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina; 2-((metilamino)metilen)-2,3-dihidrobenzofuran-5-amina; etilcarbamato de 3-aminofenilo; 1-(4-aminofenil)-3-etilurea; 1-(3-aminofenil)-3-etilurea; 6-amino-2-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 4-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina; 2-metil-1H-indol-4-amina; 3-(4-aminopiperidín-1-il)-3-oxopropanonitrilo; 4-(piridin-3-iloxi)anilina; 1-(3-aminofenil)pirrolidín-2-ona; 4-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)anilina; 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)anilina; 6-aminoquinolin-2-carbonitrilo; 2-cloro-5-ciclopropilpirimidín-4-amina; 3-(3-aminopiperidín-1-il)-3-oxopropanonitrilo; 3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)anilina; 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)anilina; dibenzo[b,d]furan-2-

amina; 3-metoxi-4-(oxazol-5-il)anilina; 4-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 1-(4-aminofenil)pirrolidin-3-ol; 1-(4-aminofenoxi)-2-metilpropan-2-ol; 4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)anilina; (4-(4-aminofenil)morfolin-3-il)metanol; 4-(2H-tetrazol-5-il)anilina; 2-metoxi-N1-(2-metoxietil)-N1-metilbenceno-1,4-diamina; 4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)anilina; 5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído; 2-((4-amino-2-etoxifenil)(metil)amino)etan-1-ol; 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina; 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1H-imidazol-4-il)anilina; 4-(metilsulfonil)anilina; 2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina; 4-(1-metilpirrolidin-3-il)anilina; 5-amino-2-metilisoindolin-1-ona; 6-amino-2-metilisoindolin-1-ona; 3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina; 2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; 4-metoxi-3-(trifluorometil)anilina; 2-((3-aminofenil)imino)-N-metilacetamida; 3-(1H-tetrazol-5-il)anilina; N-(4-aminofenil)-N-metilacetamida; 3-(benciloxi)anilina; 3-(1H-pirazol-3-il)anilina; ácido 2-amino-7-oxabicciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-8-carboxílico; (5-amino-1H-indol-2-il)metanol; 6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; (4-amino-2-hidroxifenil)carbamato de etilo; 3-fluoro-4-(tiazol-4-il)anilina; 3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina; 4-amino-N-(3-hidroxipropil)benzamida; 3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)anilina; 1-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona; 1-(4-aminofenil)-1-metilurea; 4-aminobenzoato de butilo; 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina; 3-(2-metiltiazol-4-il)anilina; 4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)anilina; 3-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 4-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 2-amino-2-(3-hidroxifenil)acetamida; 2-amino-2-(3-fluorofenil)acetamida; 3-fluoro-5-(2H-1,2,3-

58

triazol-2-il)anilina; 4-fluoro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 4-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo; 3-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-(2H-tetrazol-5-il)anilina; 3-cloro-1H-indazol-5-amina; 4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina; 4-(2-
5 (metoximetil)pirrolidin-1-il)anilina; 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina; 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina; 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina; 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina; 3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina; 3-(5-metilisoxazol-3-il)anilina; 3-metil-5-(2H-tetrazol-2-il)anilina; 3-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina; 3-(5-metilfuran-2-il)anilina; 2-amino-2-(m-tolil)acetamida; 2-amino-2-(p-tolil)acetamida; 3-amino-1H-indazole-6-carbaldehído; 3-etoxi-4-morfolinoanilina; 3-amino-1H-indazole-5-carbaldehído; 1-(4-aminofenil)piperidin-3-ol; 3-metoxi-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)anilina; 2-(4-amino-2-metoxifenoxi)-N-metilacetamida; 2-amino-1H-benzo[d]imidazole-6-carbaldehído; 2-(4-aminofenoxi)-N-(2-hidroxi-etil)acetamida; 5-amino-2-morfolinobenzonitrilo; 1-(4-aminofenil)piperidin-4-ol; (1-(4-aminofenil)pirrolidin-3-il)metanol; 4-(4-fluoropiperidin-1-il)anilina; 3-(metoximetil)-4-morfolinoanilina; 3-metoxi-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)anilina; 4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metoxianilina; 1-(4-amino-2-metoxifenil)azetidín-3-ol; 4-amino-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxibenzamida; 1-(4-amino-2-metoxifenil)-2-metilpropan-2-ol; 3-(4-aminofenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol; 4-(2-metilmorfolino)anilina; 6-(2-metilmorfolino)piridin-3-amina; 3-metil-4-(piperidin-4-il)anilina; 4-(2-

10
15
20
25

66

morfolinoetoxi)anilina; 3-(2-morfolinoetoxi)anilina; 3-metil-4-morfolinoanilina; (1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-il)metanol; 4-(2-metilpiridin-4-il)anilina; 6-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-amina; 2-(2-metilmorfolino)pirimidin-5-amina; 3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)anilina; 4-amino-N-ciclopropilbenzamida; 4-(1-metilpiperidin-3-il)anilina; 4-(1-etilpirrolidin-3-il)anilina; 5-metil-6-morfolinopiridin-3-amina; 4-metil-3-(trifluorometil)anilina; ácido 5-aminobenzofuran-2-carboxílico; 2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-amina; 2-((3-aminofenil)imino)acetato de etilo; 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina; 4-amino-2-(trifluorometil)fenol; ácido 5-amino-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico; N-(4-aminofenil)metanosulfonamida; 7-amino-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-amino-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 3-metil-5-(trifluorometil)anilina; 6-amino-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (4-aminofenil)(metil)carbamato de metilo; N-(4-aminofenil)-2-hidroxi-N-metilacetamida; 6-aminoquinolin-2(1H)-ona; 6-amino-1-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-(etilsulfonil)anilina; N-(4-aminofenil)-N-metilpropionamida; 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)anilina; 2-amino-2-(3-clorofenil)acetamida; 5-fluoro-4-(piperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)anilina; 3-cloro-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 4-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; (1-(4-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol; 3-(5-fluoropirimidin-2-il)anilina; 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina; 3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-bromo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; dibenzo[b,d]furan-3-amina; 3-bromo-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)anilina; 2-amino-2-(4-

metoxifenil)acetamida; 1-(4-aminofenil)-3-metilazetidín-3-
ol; (4-(4-aminofenil)morfolin-2-il)metanol; 1-(4-amino-2-
metoxifenil)pirrolidín-3-ol; 2-(5-amino-2-
morfolinofenoxi)etan-1-ol; (1-(4-aminofenil)piperidín-4-
il)metanol; 4-(4-aminofenoxi)ciclohexanol; 4-(4-
aminofenil)piperazín-2-ona; 4-(3,3-difluoroazetidín-1-
il)anilina; 2-(1-(4-aminofenil)pirrolidín-3-il)etan-1-ol;
4-amino-N-(oxetan-3-il)benzamida; 1-(4-aminofenil)-2,2,2-
trifluoroetan-1-ol; 1-(4-amino-2-metoxifenoxi)-2-
metilpropan-2-ol; 3-metoxi-4-((tetrahidro-2H-piran-4-
il)metoxi)anilina; 4-amino-N-(2-hidroxietil)-N-
metilbenzamida; 2-(4-aminofenoxi)-N,N-dimetilacetamida; 4-
(3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)anilina; 3-metil-4-(2-
metilmorfolino)anilina; 4-(1-etilpiperidín-4-il)anilina; 3-
fluoro-4-(2-metilmorfolino)anilina; 3-metil-4-(1-
metilpiperidín-4-il)anilina; 4-(2,3-dihidroimidazo[2,1-
b]tiazol-6-il)anilina; 3-fluoro-4-(1-metilpiperidín-4-
il)anilina; 5-metil-6-(2-metilmorfolino)piridín-3-amina; 3-
fluoro-4-(piperazín-1-ilmetil)anilina; 4'-metoxi-[1,1'-
bifenil]-4-amina; 1-(6-amino-3,4-dihidroisoquinolín-2(1H)-
il)etan-1-ona; 4-amino-N,N-dietilbenzamida; 5-(4-
etilpiperazín-1-il)piridín-2-amina; 2-
(isopropilsulfonil)anilina; 3-metil-4-(1,2,3,6-
tetrahidropiridín-4-il)anilina; 2-metil-5-(2-
morfolinoetoxi)anilina; 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de
metilo; 5-amino-N-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida;
5-amino-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato de metilo; 3-
metoxi-5-(trifluorometil)anilina; 5-amino-N-
metilbenzofuran-2-carboxamida; 2-((3-aminofenil)imino)-N-
(2-hidroxietil)acetamida; 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina;
3-nitroanilina; 4-amino-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato
de metilo; 6-amino-N-metil-1H-indol-1-carboxamida; 2-amino-

7-oxabicciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-8-carboxilato de
etilo; isopropilcarbamato de 3-aminofenilo; 3-cloro-4-
morfolinoanilina; 2-(6-amino-1H-indazol-1-il)acetamida; 1-
(4-aminofenil)azetidina-2-carboxamida; 6-amino-2-naftamida;
3-amino-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo; 3-amino-5-
5 (1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo; 4-amino-N-
ciclobutilbenzamida; 3-(4-metoxipirimidin-2-il)anilina; 4-
(6-metoxipiridin-3-il)anilina; 3-(6-metoxipiridin-2-
il)anilina; 3-(6-metoxipiridin-3-il)anilina; 3'-metoxi-
[1,1'-bifenil]-3-amina; 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina;
N-(4-aminofenil)-3-hidroxi-N-metilpropanamida; 9-metil-9H-
10 carbazol-3-amina; 2-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)etan-1-
ol; 1-(4-amino-2-metoxifenil)piperidin-3-ol; 1-(4-
aminofenil)-3-metilpirrolidina-3-ol; 2-(4-(4-
aminofenil)piperazina-1-il)etan-1-ol; 4-(3,3-
difluoropirrolidina-1-il)anilina; 4-(2-oxa-6-
azaespiro[3.3]heptan-6-il)anilina; 3-(2-metoxietoxi)-4-
15 morfolinoanilina; 3-(4-amino-2-metoxifenoxi)-2,2-
dimetilpropan-1-ol; 1-(4-amino-2-metoxifenil)piperidin-4-ol;
(1-(4-amino-2-metoxifenil)pirrolidina-3-il)metanol; 4-(3-
metoxi-3-metilazetidina-1-il)anilina; 1-(4-amino-2-
etoxifenoxi)-2-metilpropan-2-ol; 1-(4-amino-2-
etoxifenil)pirrolidina-3-ol; 4-amino-N-etil-N-(2-
20 hidroxi-etil)benzamida; 4-((4-etilpiperazina-1-
il)metil)anilina; 1-(4-aminofenil)-3-etilazetidina-3-ol; 3-
metil-4-(2-(pirrolidina-1-il)etoxi)anilina; 4-metil-3-(2-
(pirrolidina-1-il)etoxi)anilina; 1-(4-
aminofenetil)piperidin-4-ol; 2-(4-(4-aminofenil)piperidin-
1-il)etan-1-ol; 3-metil-4-((1-metilpiperidin-4-
25 il)oxi)anilina; 2-metoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)anilina;
4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)anilina; 3-fluoro-4-(2-
(pirrolidina-1-il)etoxi)anilina; 4-amino-N-

ciclopentilbenzamida; 4-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)anilina; 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 2-(4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)acetonitrilo; (4-aminofenil)(piperazin-1-il)metanona; 1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina; 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)anilina; 4-(1,2-dimetilpiperidin-4-il)-3-fluoroanilina; 2-(5-amino-1H-indazol-1-il)acetato de metilo; 2-(6-amino-1H-indazol-1-il)acetato de metilo; 2-(5-amino-1H-indazol-1-il)-N-metilacetamida; 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina; 4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)anilina; 2-(6-amino-1H-indazol-1-il)-N-metilacetamida; (3-aminofenil)(fenil)metanona; 3-amino-5-formamidobenzoato de metilo; 5-metoxi-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina; 2-((3-aminofenil)imino)-N,N-dimetilacetamida; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(2-(metilamino)etil)acetamida; 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de metilo; 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-carboxamida; (1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanol; 4-amino-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida; 4-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperazin-2-ona; 3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)anilina; 3-(1H-indazol-1-il)anilina; 3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)anilina; 3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)anilina; 3-(2H-indazol-2-il)anilina; 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)anilina; 3-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona; 3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)anilina; 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)anilina; 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)anilina; 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)anilina; 4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)anilina; 6-amino-N-metil-2-naftamida; 3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)anilina; 1-(4-aminofenil)-4-metilpiperidin-4-ol; 1-(4-amino-2-metoxifenil)-3-metilazetidín-3-ol; (4-(4-amino-2-metoxifenil)morfolin-2-il)metanol; 2-(4-(4-

aminofenil)piperazin-1-il)acetaldehído; 4-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-il)anilina; 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)anilina; 4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)anilina; 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)anilina; 4-amino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida; (4-aminofenil)(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona; 3-(4-amino-2-etoxifenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol; 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metoxianilina; 4-(2,6-dimetilmorfolino)anilina; 1-(4-aminofenil)-3-metilpiperidin-3-ol; 2-(4-aminofenil)-N,2-dimetilpropanamida; 4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)anilina; 4-(1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il)anilina; 4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)anilina; 4-amino-N-fenilbenzamida; 3-((dimetilamino)metil)-1H-indazol-6-amina; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina; 4-(4-etoxipiperidin-1-il)-3-fluoroanilina; 6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-amina; 6-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)piridin-3-amina; 4-metil-3-(2-morfolinoetoxi)anilina; 6-amino-2,2-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 3-(5-amino-1H-indazol-1-il)-N-metilpropanamida; 3-(6-amino-1H-indazol-1-il)-N-metilpropanamida; 5-amino-N-(2-hidroxietil)benzofuran-2-carboxamida; 3-(5-amino-2H-indazol-2-il)-N-metilpropanamida; N-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)formamida; 4-(benciloxi)-3-cloroanilina; 6-amino-2,2-difluoro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-amino-N-(2-hidroxietil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida; ácido 5-amino-1H-indol-2-carboxílico; 5-amino-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato de metilo; 2-amino-8-metil-7-oxabicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-5-carboxilato de metilo; 2-metoxi-5-nitroanilina; N-(3-aminofenil)pivalamida; N-(4-aminofenil)-N-metilciclopropanocarboxamida; N-(4-amino-2-clorofenil)-N-metilacetamida; 3-((4-

aminofenil)sulfonil)propanonitrilo; 2-morfolinoquinolin-6-
amina; 4-amino-N-(2-metoxietil)bencenosulfonamida; 4-amino-
N-ciclopropil-N-metilbenzamida; 4-aminopiperidin-1-
carboxilato de terc-butilo; 1-(4-aminofenil)piperidin-2-
carboxamida; 3,5-difluoro-4-morfolinoanilina; 4-(4-
aminofenil)tiomorfolin-2,3-diona; 3-(2H-
benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)anilina; 3-(quinolin-3-
il)anilina; 3-(quinolin-4-il)anilina; 3',4'-difluoro-[1,1'-
bifenil]-3-amina; 3-(quinolin-5-il)anilina; 3-(quinolin-8-
il)anilina; 3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)anilina;
4-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)anilina; 3-
(quinolin-6-il)anilina; 4-(metilsulfinil)-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-2-amina; 4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-
il)anilina; 2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 2',3'-
dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 3',4'-dimetoxi-[1,1'-
bifenil]-3-amina; 1-(4-aminofenil)-N-metilpirrolidin-2-
carboxamida; 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
2-(4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol; 1-(4-
amino-2-etoxifenil)-3-metilazetidín-3-ol; 4-(2-oxa-7-
azaespiro[3.5]nonan-7-il)anilina; 4-(7-oxa-2-
azaespiro[3.5]nonan-2-il)anilina; 1-(4-amino-2-
metoxifenil)-3-metilpirrolidin-3-ol; 1-(4-aminofenil)-N,N-
dimetilpiperidin-4-amina; 2-(4-aminofenil)-1,1,1-
trifluoropropan-2-ol; 1-(4-amino-2-fluorofenil)-3-
metilazetidín-3-ol; 4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)anilina;
4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-3-metilanilina; 3-(4-(4-
aminofenil)piperidin-1-il)propanonitrilo; 4-amino-N-(3-
metoxipropil)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-(1-
metilpiperidin-4-il)anilina; 4-(1-isopropilpiperidin-4-
il)anilina; 2-(3-aminofenoxi)-1-morfolinoetan-1-ona; 2-(4-
(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetonitrilo; 4-(1-(3-
fluoropropil)piperidin-4-il)-3-metilanilina; 3-(5-amino-1H-

- 64 -

indazol-1-il)propanoato de etilo; 3-(6-amino-1H-indazol-1-il)propanoato de etilo; 5-amino-N,N-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida; 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de etilo; 3-(5-amino-2H-indazol-2-il)propanoato de etilo; 4-fluoro-3-nitroanilina; 2-fluoro-5-nitroanilina; 5-amino-1H-indol-2-carboxilato de metilo; (4-aminofenil)carbamato de terc-butilo; (3-aminofenil)carbamato de terc-butilo; 4-metil-3-nitroanilina; 2-metil-5-nitroanilina; 1-(4-aminofenil)-N-metilpiperidin-2-carboxamida; 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; (4-aminofenil)(metil)carbamato de isopropilo; 2-(morfolinometil)quinolin-6-amina; 4-(pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina; 4-aminociclohexanocarboxilato de bencilo; 4-amino-N-ciclobutil-N-metilbenzamida; 1-(4-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida; 2-(4-aminofenoxi)-1-morfolinoetan-1-ona; 4-amino-N-ciclopropilbencenosulfonamida; 2'-(pirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 1-(metilsulfonil)-1H-indazol-6-amina; N-(4-aminofenil)-2-(dimetilamino)-N-metilacetamida; 5-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina; 4-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)anilina; 1-(4-amino-2-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-ol; 5-amino-2-morfolinobenzamida; (4-aminofenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; 3-metoxi-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)anilina; 1-(4-amino-2-metoxifenil)-3-metilpiperidin-3-ol; 3-(4-aminofenil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona; 1-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)etan-1-ona; 4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)anilina; 4-amino-N-(2-morfolinoetil)benzamida; 2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; 1-(4-aminofenetil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina; 3-metil-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)anilina; 3-(4-(4-amino-2-

metilfenil)piperidin-1-il)propanonitrilo; 3-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino)anilina; 5-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo; 2-((3-aminofenil)imino)-1-morfolinoetan-1-ona; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(2,3-dihidroxi-propil)acetamida; 2-((3-aminofenil)imino)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona; 4-cloro-3-nitroanilina; 4-(pirrolidin-1-il)sulfonil)anilina; 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-amina; 5-amino-2-(trifluorometoxi)benzoato de metilo; 7-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo; 5-amino-N-isopropil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida; 1-(4-(5-aminopiridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona; 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo; 6-amino-N,N-dimetil-2-naftamida; 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxamida; 1-(4-aminofenil)piperidin-3-carboxamida; 4-(piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina; 4-amino-N-ciclobutilbencenosulfonamida; ácido 1-(4-aminofenil)piperidin-4-carboxílico; 1-(4-aminofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida; 1-(4-aminofenil)piperidin-4-carboxamida; 2'-(piperidin-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 2'-(piperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 2-fenil-1H-indol-4-amina; 2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 1-(4-aminofenil)-N-metilpirrolidin-3-carboxamida; 2-(4-aminofenoxi)acetato de terc-butilo; (4-aminofenil)(2-(hidroximetil)morfolino)metanona; 4-amino-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida; 1-(4-amino-2-etoxifenil)-4-metilpiperidin-4-ol; (4-aminofenil)(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona; 3-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)propano-1,2-diol; 1-(4-aminofenetil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina; 4-(2,2-dimetilmorfolino)-3-metilanilina; 4-amino-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; 4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)anilina; 4-(2-(piperidin-3-il)tiazol-4-

il)anilina; 4-(2-(piridin-3-il)tiazol-4-il)anilina; 4-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)anilina; 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol-6-amina; 4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-metoxi-5-metilanilina; 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo; 2-((3-aminofenil)imino)acetato de terc-butilo; (5-aminobenzofuran-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona; 3-amino-5-(trifluorometil)benzoato de metilo; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(3-(dimetilamino)propil)acetamida; 6-amino-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazina-3-carboxilato de etilo; 1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida; 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)propan-1-ona; 2-amino-4-(m-tolil)pirimidin-5-carboxamida; 2-amino-4-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida; 4-(morfolinosulfonil)anilina; 4-((tiazol-4-ilmetil)sulfonil)anilina; 4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)anilina; 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)anilina; 1-(4-aminofenil)-N-metilpiperidin-3-carboxamida; 1-(4-aminofenil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida; 6-amino-2,2,4-trimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 1-(4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona; 2-(4-aminofenilsulfonamido)acetamida; 4-(fenilsulfonil)anilina; 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-(trifluorometil)anilina; 3-morfolino-4-(1H-pirazol-1-il)anilina; 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluorometil)anilina; 4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)anilina; ácido 2-(6-amino-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acético; 1-(4-aminofenil)-4-hidroxi-N-metilpirrolidin-2-carboxamida; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida; 4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-5-fluoropirimidin-2-

amina; 7-amino-2,2,4-trimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-
ona; 3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-
il)anilina; N-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)acetamida; 1-
(4-(4-aminofenil)-1,4-diazepan-1-il)etan-1-ona; 1-(4-(4-
aminofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona; 1-(4-
5 (4-aminofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)etan-1-ona;
2-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)propan-2-ol; 4-
(piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)anilina; 4-(1-
ciclopropilpiperidin-4-il)-3-metilanilina; 4-(piperazin-1-
il)-3-(trifluorometil)anilina; ácido 1-(4-
aminofenetil)piperidin-3-carboxílico; ácido 1-(4-
aminofenetil)piperidin-4-carboxílico; 4-morfolino-3-
10 (trifluorometil)anilina; 4-amino-N-(4-clorofenil)benzamida;
4-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)butan-2-ona; 4-(4-
aminofenil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida; 4-(1-
isopropilpiperidin-4-il)-3-metilanilina; 2-(4-(4-amino-2-
metilfenil)piperidin-1-il)acetamida; (5-aminobenzofuran-2-
15 il)(morfolino)metanona; 5-amino-N-(2,3-dihidroxipropil)-
2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida; 5-amino-N-(2,3-
dihidroxipropil)benzofuran-2-carboxamida; 5-amino-N-(1,3-
dihidroxipropan-2-il)benzofuran-2-carboxamida; 2-amino-4-
(3-metoxifenil)pirimidin-5-carboxamida; 3-amino-N-metoxi-N-
fenilbenzamida; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-2-
20 carboxamida; 2-amino-4-(3-etilfenil)pirimidin-5-carboxamida;
1-(1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il)urea;
2-(1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-
il)acetamida; 2-amino-4-(3-(hidroximetil)piperidin-1-
il)pirimidin-5-carboxamida; 4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-
il)anilina; 3-(4-fenilpiperazin-1-il)anilina; 3'-morfolino-
25 [1,1'-bifenil]-3-amina; 4'-morfolino-[1,1'-bifenil]-3-amina;
3'-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-amina; 4'-morfolino-[1,1'-
bifenil]-4-amina; 2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-amina;

1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)-2-metoxietan-1-ona;
 2',3',4'-trimetoksi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-acetil-1-(4-aminofenil)piperazin-2-ona; (2-aminociclohexil)(terc-
 butil)carbamato; 4-(4-(1-metilciclopropil)piperazin-1-il)anilina; 2-(4-aminofenoksi)-1-(3-hidroxi-3-metilazetidin-
 1-il)etan-1-ona; (4-aminofenil)(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metanona; 4-(2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etil)anilina; 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)etan-1-ona; 4-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)anilina; 4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometil)anilina; 1-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)-2-(etilamino)etan-1-ona; 4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)anilina; 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato; 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-2-ol; 2-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida; 4-(4-bencilpiperazin-1-il)anilina; 2-((3-aminofenil)imino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(2-morfolinoetil)acetamida; (5-aminobenzofuran-2-il)(1,4-diazepan-1-il)metanona; (6-aminonaftalen-2-il)(morfolino)metanona; 1-(4-(4-amino-3-metilfenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 1-((1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)urea; 4-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida; 1-(4-(4-amino-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 1-(4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona; 4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)anilina; 4-(2-(4-morfolinopiperidin-1-il)etil)anilina; 3-metil-4-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)anilina; 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(etilamino)etan-1-ona; 1-(3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona;

7

3-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo; 6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo; 4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)anilina; 5-amino-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzofuran-2-carboxamida; 1-((4-aminofenil)sulfonil)piperidin-4-ol; 4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida; 2-amino-4-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida; 4-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida; 1-(4-(4-amino-2-clorofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 3-(2-amino-5-nitrofenil)propanamida; 3-(4-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropanonitrilo; 3-fluoro-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)anilina; 4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona; 1-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)piperidin-2-ona; 1-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-3-il)piridin-2(1H)-ona; 1-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2(1H)-ona; 4-(metilsulfonil)-3-morfolinoanilina; 3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-amina; 4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-amina; 3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de metilo; N-(4-aminofenil)-2-(benciloxi)-N-metilacetamida; ácido 2-(4-amino-N-metilfenilsulfonamido)acético; 1-(4-aminofenil)-4-hidroxi-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-carboxamida; N-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida; 1-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona; 4-(1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il)anilina; 3-metil-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)anilina; 1-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina; 1-(4-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-

22

(dimetilamino)etan-1-ona; 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)anilina; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(2-(bencilamino)etil)acetamida; 1-(4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metoxietan-1-ona; N-(1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il)-2-cianoacetamida; 4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)anilina; 4-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)anilina; 4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina; 4-(2-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina; 2-amino-4-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)pirimidin-5-carboxamida; 4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; 1-(4-(4-aminobenzoil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; 2,6-diisopropil-4-fenoxianilina; 2-metil-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; 3-metil-4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)anilina; 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona; 5-amino-2-(morfolin-4-carbonil)benzofuran-3(2H)-ona; (6-amino-4H-cromen-4-il)carbamato de terc-butilo; 2-amino-4-(3,5-dimetilfenil)pirimidin-5-carboxamida; (1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona; 4-acetil-1-(4-aminofenil)piperazin-2-carboxamida; 3-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; 3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo; 1-(3-aminobenzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo; (1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona; (1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)(piperidin-1-il)metanona; 4-acetil-1-(4-aminofenil)-N-metilpiperazin-2-carboxamida; 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 2-(4-amino-N-metilfenilsulfonamido)acetato de butilo; 4-(4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; N-(1-(4-

aminofenil)piperidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida; 4-(4-
(etilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)anilina; 3-metil-4-(1-
(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)anilina; (4-
aminofenil)(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metanona; 4-(4-
(ciclopropilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)anilina; 1-(4-
5 (4-aminofenil)piperidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etan-1-ona;
4-((6-amino-2H-indazol-2-il)metil)-3-metoxibenzoato de
metilo; 4-((6-amino-1H-indazol-1-il)metil)-3-metoxibenzoato
de metilo; 4-((6-amino-1H-indazol-1-il)metil)-3-metoxi-N-
metilbenzamida; 5-amino-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato
de 2-isopropil-5-metilciclohexilo; 4-amino-3-(2-amino-5-
10 nitrobencil)-4-oxobutanoato de etilo; 3,4-bis(3-
(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)anilina.

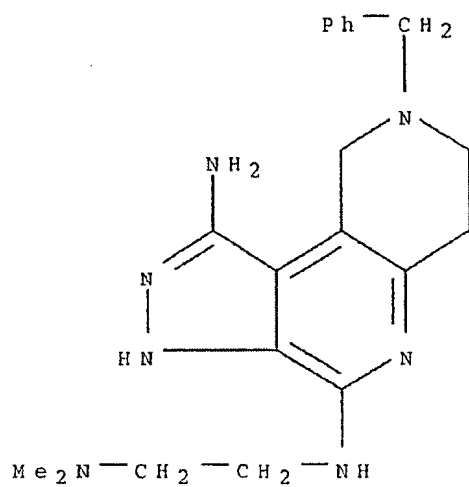
Preferiblemente, los siguientes compuestos se excluyen
del alcance de la presente solicitud:

15

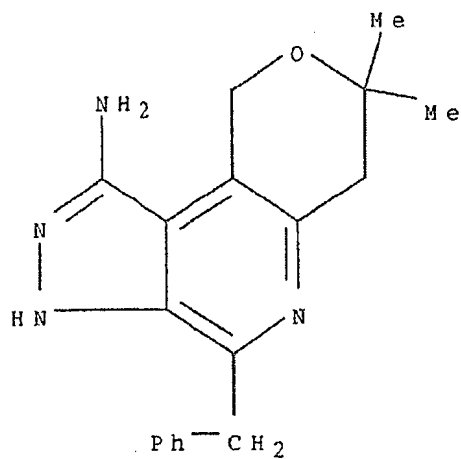
20

25

5



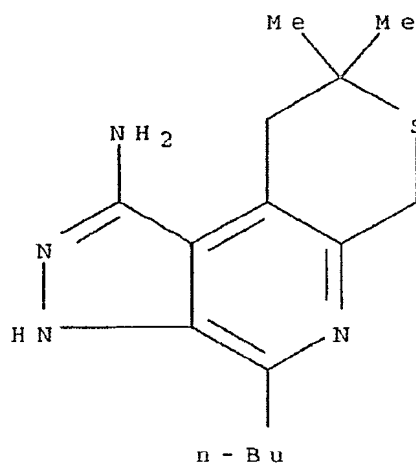
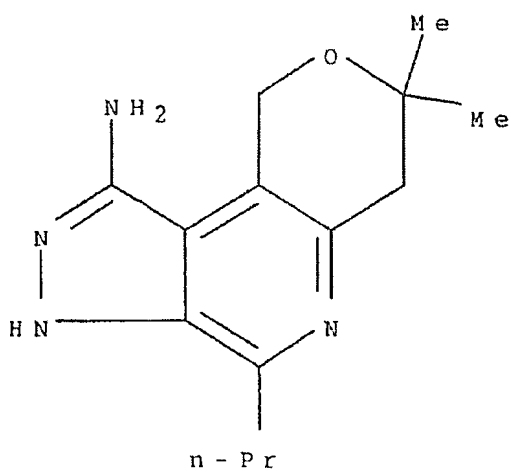
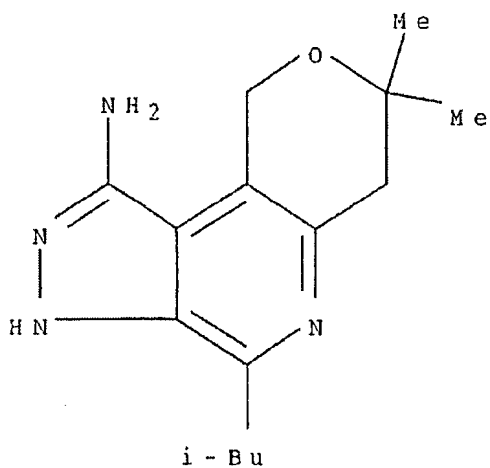
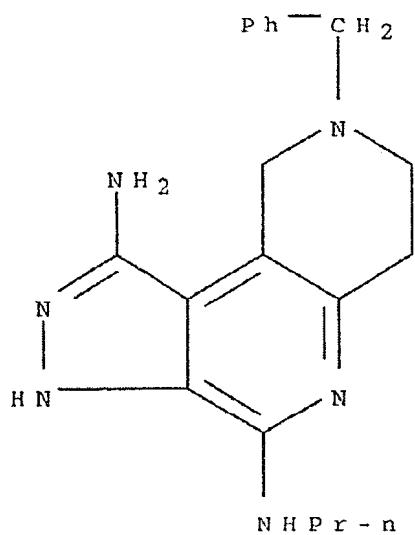
10



15

20

25



y

Los compuestos especialmente preferidos de fórmula (I) son:

N-(m-tolil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4,5-trimetoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-fenil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-clorofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(7-metil-1H-indazol-

76

5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2-metoxietil)-
 2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(7-metil-1H-
 indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-
 (tiofen-2-ilmetil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-
 (6-metil-1H-indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 5 amina; 8-metoxi-N-fenil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
 8-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 amina; N-(2H-indazol-6-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; 4-((2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 il)amino)benzoato de metilo; N-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-
 2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2H-indazol-7-il)-2H-
 10 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-((1-metil-1H-
 pirrol-2-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-
 (2H-indazol-7-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 amina; N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; N-(piridin-3-il)-3H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-2H-
 15 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(6-metoxipiridin-3-il)-
 2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-
 1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-
 metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
 4-amina; N-(piridin-2-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 amina; N-(5-bromopiridin-2-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
 20 4-amina; N-(isoquinolin-3-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 amina; N-(4-metilpiridin-2-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
 4-amina; N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-3H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-(1H-indazol-6-il)-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-benzo[d]imidazol-5-
 il)-8-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-
 25 (1-metil-1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 amina; 8-bromo-N-(1H-indazol-7-il)-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(m-tolil)-2H-pirazolo[3,4-

c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)benceno-1,3-diamina; 8-bromo-N-(1H-indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-((3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)bencimidamida; 8-metoxi-N-(4-(piperidin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzamida; N-(3,4-dimetoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridin-6-amina; ácido 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzoico; 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzamida; 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzonitrilo; 8-metoxi-N-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 3-((8-

23

metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) benzonitrilo;
N-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-amina; 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)piridin-2(1H)-ona; N-(2-etoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 5-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-1H-pirazol-4-carboxamida; 8-metoxi-N-(2-fenoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3-fenoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 5-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; N-(1H-indol-5-il)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(aminometil) fenil)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indol-6-il)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N3,N3-dimetilbenceno-1,3-diamina; 8-metoxi-N-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1,N1-dietil-N4-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)benceno-1,4-diamina; 8-metoxi-N-(4-(pirrolidin-1-il) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N3-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; 8-metoxi-N-(3-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-(4-(piperidin-1-il) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; N-(3-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 4-(4-((8-metoxi-2H-

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) morfolin-3-ona; N-(8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina; N-(4-morfolinofenil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridin-6-amina; N-(1H-indazol-5-il)-2-metoksi-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridin-6-amina; N-(1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,7]naftiridin-4-amina; 7,8-dietoksi-N-(1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 6-((8-metoksi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona; N-(5-(terc-butil)-1H-pirazol-3-il)-8-metoksi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-8-metoksi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(1H-tetrazol-5-il) fenil)-8-metoksi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-(1H-indol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(4-(1-metilpiperidin-4-il) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(6-morfolinopiridin-3-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(4-(2-metoxietoksi) fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-etoksi-3-metoxifenil)-8-metoksi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1-(4-((8-metoksi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)pirrolidin-2-ona; 8-metoksi-N-(4-tiomorfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 5-((8-metoksi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona; N-(8-metoksi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 7-((8-metoksi-3H-pirazolo[3,4-

c]quinolin-4-il)amino)quinazolin-4-ol; 1,1-dióxido de 4-(4-
((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)fenil)tiomorfolina; 2-(4-((8-metoxi-3H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)acetamida; 3-((8-
metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenol; N-(3,4-
dietoxifenil)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
8-bromo-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; 6-((8-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-
2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-((8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-1H-
benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona; 2-metoxi-5-((8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenol; 8-bromo-N-(1H-
pirazol-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-
N-(3-metoxifenil)-N-metil-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; N-(3-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)fenil)acetamida; 8-metoxi-N-(1H-pirazol-4-il)-3H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-
dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-
dimetoxifenil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridin-6-amina;
N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1-metil-1H-
benzo[d]imidazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
1-(3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)fenil)etan-1-ona; N-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)fenil)acetamida; 8-metoxi-N-(piridin-
2-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1H-
pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)bencenosulfonamida; 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)bencenosulfonamida; 7,8-dimetoxi-N-
(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7,8-

21

dimetoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(7,8-dimetoxi-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-
 diamina; N-(1H-indazol-6-il)-7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; N2-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 5 c]quinolin-4-il)piridin-2,6-diamina; 8-metoxi-N-(1,2,3-
 trimetil-1H-indol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
 N2-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)pirimidin-2,4-
 diamina; 8-metoxi-N-(5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-
 2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(5-ciclopropil-4H-
 1,2,4-triazol-3-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 10 amina; N-(2-metoxi-5-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
 4-il)amino)fenil)acetamida; N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-
 metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-imidazol-
 2-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1-(4-
 ((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 il)amino)fenil)etan-1-ona; N-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-6-il)-
 15 8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1,3-
 dihidroisobenzofuran-5-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1-metil-1H-
 benzo[d]imidazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
 N-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-4,5-
 dimetiltiazol-2-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-
 20 7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(7,8-
 dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-
 benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 5-((7,8-dimetoxi-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2-metoxifenol; 8-
 metoxi-N-(2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-
 25 metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-
 metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
 4-amina; N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-8-metoxi-2H-

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-4-metiltiazol-2-amina; N-(8-
metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-4,5,6,7-
tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina; 8-metoxi-N-(4-
fenoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-
5 N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-
a]pirazin-8-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-
metoxi-N-(4-(piridin-4-ilmetil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)benceno-1,2-diol; 8-metoxi-N-(4-((1-
metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
10 4-amina; 1-(4-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 8-metoxi-N-(6-(4-
metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; 6-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-
il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-
dimetoxifenil)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
15 N-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-
2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-
pirazol-3-il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
6-metoxi-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; N-(1H-indazol-6-il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-7-metoxi-2H-
20 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(7-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-
benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-7-
metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-metoxi-N-(4-
(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; 7-metoxi-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-
25 c]quinolin-4-amina; N4-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)-N1,N1,2-trimetilbenceno-1,4-diamina; N-(4-
(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)quinoxalin-2(1H)-ona; 8-metoxi-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2-fluoro-4-morfolinofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; 5-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-1,3-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; N-(4-bencilfenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(2-metil-4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N4-metil-N4-(1-metilpiperidin-4-il)benceno-1,4-diamina; 8-metoxi-N-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 4-((1H-indazol-6-il)amino)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo; N-(9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 9-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 9-metoxi-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-9-metoxi-2H-

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina; 8-
metoxi-N-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
8-metoxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-2H-
5 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1-metil-N-(4-(4-
metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; N-(1H-indazol-6-il)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-1-
(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-
(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(trifluorometil)-2H-
10 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-1-
(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-
(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-nitro-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 2-(4-((8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-N-(4-
15 metoxifenetil)acetamida; 4-((3,4-dimetoxifenil)amino)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo; 4-((4-
morfolinofenil)amino)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-
carbonitrilo; N-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-7H-
isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridin-5-amina; N-(1H-
indazol-6-il)-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-
20 d]piridin-5-amina; 1-metil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-
il)fenil)-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridin-5-
amina; 8-metoxi-N-(3-(piperazin-1-il)fenil)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2-(dietilamino)etil)-4-
(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzamida;
8-metoxi-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-2H-
25 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-((8-metoxi-3H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-
3(4H)-ona; N-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-

3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 4-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo; 4-((1H-indazol-6-il)amino)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo; 8-metoksi-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(3-(2-(piperazin-1-il)etoksi)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; (4-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona; (4-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(morfolino)metanona; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; (4-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; N2-(2-(dimetilamino)etil)-N5-(8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)pirimidin-2,5-diamina; 8-metoksi-N-(4-(morfolinometil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-6-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)fenil)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)metil)fenil)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-((6-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; N-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-9-metoksi-

2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(p-tolil)-
 2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(6-(2-
 (dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metoxi-
 2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-metoxi-N-(4-
 tiomorfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-
 metoxi-N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-
 il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-((6-
 metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-
 benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-6,8-
 dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-
 ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-6,8-dimetoxi-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N2-(3-
 (dimetilamino)propil)-N5-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-il)piridin-2,5-diamina; N2-(2-
 (dimetilamino)etil)-N5-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-il)piridin-2,5-diamina; 8-metoxi-N-(6-((1-
 metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-((7-metoxi-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-
 benzo[b]azepin-2(3H)-ona; N-(2,3-
 dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-
 metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-
 etilpiperazin-1-il)fenil)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; 6-metoxi-N-fenil-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-
 il)fenil)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-
 (1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; 7-metoxi-N-(2-metil-1H-

benzo[d]imidazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-((7-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-
3(4H)-ona; N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-7-metoxi-2H-
5 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-6-
metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-
ciclopentilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil)-
8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-
isopropilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
10 c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-
il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-
(4-(4-(terc-butyl)piperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-metoxi-N-(p-tolil)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 4-((3,4-
dimetoxifenil)amino)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-
15 6-carboxilato de metilo; 4-((4-(4-ciclopropilpiperazin-1-
il)fenil)amino)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-
carboxilato de metilo; ácido 2-(4-(4-((8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-
il)acético; 6-metoxi-N-(4-((4-metilpiperazin-1-
il)metil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; ácido
20 2-(2-metoxi-4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)fenoxi)acético; (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)fenil)metanol; N-(4-(4-(2-
(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6,8-dimetoxi-N-(4-((4-
metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-
25 c]quinolin-4-amina; (4-((6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6,8-dimetoxi-2H-

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; ácido 2-(4-((8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)acético; ácido 6-
((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2-
naftoico; ácido 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)benzoico; ácido 4'-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; 1-(4-
((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-
(m-tolil)urea; ácido 2-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)fenoxi)acético; 6-((8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-
3(4H)-ona; 1,1-dióxido de 4-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)fenil)tiomorfolina; 8-metoxi-N-(4-
tiomorfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-
metoxi-N-(2-metilisoindolin-5-il)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; (3-metoxi-4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-(4-metilpiperazin-1-
il)piperidin-1-il)metanona; ácido 3-((8-hidroxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzoico; 1-(4-((6,8-
dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-(m-
tolil)urea; 1-(4-((7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea; 1-(4-((7,8-dimetoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea;
N-(2-(dimetilamino)etil)-4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)-N-metilbenzamida; (4-((8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(2-
(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona; azetidin-1-il(4-((8-
metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)metanona;
4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-N,N-
dimetilbenzamida; (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
4-il)amino)fenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona; 1-(4-
((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)benzoil)piperidin-4-ona; (4-((8-metoxi-2H-

24

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) (1,4-dioxa-8-
 azaespiro[4.5]decan-8-il) metanona; (3-
 (dimetilamino)pirrolidin-1-il) (4-((8-metoxi-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) metanona; 8-
 metoxi-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2H-
 5 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3-
 (pentafluorosulfanil) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 amina; N-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; N-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 2,2,2-trifluoro-N-(4-((8-
 metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 10 il) amino) fenil) acetamida; 3-((6-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-il) amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-
 il) amino) propan-1-ol; N6-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-il)-N3-fenetil-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3,6-
 diamina; N-(3,5-difluorofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-metilfenil)-8-metoxi-2H-
 15 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3,4,5-
 trifluorofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-
 metoxi-N-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
 8-metoxi-N-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3-(metilsulfonil) fenil)-2H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-
 20 (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 il) amino) fenil) propan-2-ol; (4-((8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-il) amino) fenil) (pirrolidin-1-il) metanona; 1-
 (4-(4-((8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
 il) amino) fenil) piperazin-1-il) etan-1-ona; 6-((8-fluoro-3H-
 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-
 25 3(4H)-ona; 8-fluoro-N-(4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-
 c]quinolin-4-amina; 8-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-
 il) fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-

dimetoxifenil)-8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
N-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-
(trifluorometil)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
4-amina; N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-8-metoxi-2H-
5 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2,3-dimetoxifenil)-8-
metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2,4-
dimetoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
8-yodo-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; 6-((7-fluoro-3H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 7-
10 fluoro-N-(4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-3H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; 7-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-
il)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 9-metoxi-N-
(3-(metilsulfinil)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
7-((9-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-3,4-
15 diidroquinolin-2(1H)-ona; 1-(4-(4-((9-metoxi-3H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-
il)etan-1-ona; N-(3,5-dimetoxifenil)-8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; (4-((7-fluoro-3H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-
il)metanona; 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
20 il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida; N-ciclopropil-3-
((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)amino)bencenosulfonamida; N-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-
il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-
metoxi-N-(3-(metilsulfinil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-8-
25 metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 3-((8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-N-
metilbencenosulfonamida; 8-metoxi-N-(3-

(morfolinosulfonil) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; 8-metoxi-N-(3-((trifluorometil) sulfonil) fenil)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 2-((3-((8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) sulfonil)etan-1-ol;
9-metoxi-N-(2-metilisoidolin-5-il)-3H-pirazolo[3,4-
5 c]quinolin-4-amina; N-(4-((dimetilamino)metil) fenil)-9-
metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-
dimetoxifenil)-8-yodo-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
8-yodo-N-(4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; (4-((8-yodo-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il) amino) fenil) (pirrolidin-1-il)metanona; 1-(4-(4-((8-yodo-
10 3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)piperazin-1-
il)etan-1-ona; 4-fluoro-N-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il) amino) fenil)benzamida; 8-metoxi-N-(4-
morfolino-3-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
N-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-3H-pirazolo[3,4-
15 c]quinolin-4-amina; 9-fluoro-N-(3-(metilsulfonil) fenil)-3H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 9-fluoro-N-(4-(4-(4-
metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il) fenil)-3H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; 9-fluoro-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-
3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina.

La presente invención proporciona además composiciones
20 farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de
fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) como se definen aquí,
o un éster farmacéuticamente aceptable, profármaco, hidrato,
solvato o sal de los mismos, opcionalmente en combinación
con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica comprende opcionalmente
25 uno o más de los siguientes compuestos, o se administra en
combinación con uno o más de estos compuestos:

42

Clorhexidina; polinoxilina; domifeno; oxiquinolina;
neomicina; miconazol; natamicina; diversos; hexetidina;
tetraciclina; mepartricina; metronidazol; clotrimazol;
clortetraciclina; doxiciclina; minociclina; triamcinolona;
dexametasona; hidrocortisona; epinefrina; bencidamina;
5 adrenalona; amlexanox; becaplermina; algeldrato;
aloglutamol; magaldrato; almagato; hidrotalcita;
almasilato; cimetidina; ranitidina; famotidina; nizatidina;
niperotidina; roxatidina; lafutidina; misoprostol;
enprostil; omeprazol; pantoprazol; lansoprazol; rabeprazol;
esomeprazol; carbenoxolona; sucralfato; pirenzepina;
10 proglumida; gefarnato; sulglicotida; acetoxolona;
zolimidina; troxipida; oxifenciclimina; camilofina;
mebeverina; trimebutina; rociverina; diciclovera;
dihexiverina; difemerina; piperidolato; bencilona;
glicopirronio; oxifenonio; pentienato; propantelina;
metantelina; tridihexetilo; isopropamida; hexociclio;
15 poldina; mepenzolato; bevonio; pipenzolato; difemanilo;
fenpiverinio; dimetilaminopropionilfenotiazina;
nicofetamida; tiropramida; papaverina; drotaverina;
moxaverina; alosetron; tegaserod; cilansetron;
prucaloprida; fenpiprano; diisopromina; clorbenzoxamina;
pinaverio; fenoverina; idanpramina; proxazol; alverina;
20 trepibutona; isomethepteno; caroverina; floroglucinol;
siliconas; trimetildifenilpropilamina; atropina;
hiosciamina; butilescopolamina; metilatropina;
metilescopolamina; fentonio; metoclopramida; cisaprida;
domperidona; bromoprida; alizaprida; cleboprida;
ondansetrón; granisetrón; tropisetrón; dolasetrón;
25 palonosetrón; escopolamina; clorobutanol; metopimazina;
dronabinol; nabilona; aprepitant; casopitant; piprozolina;
himecromona; ciclobutirol; silimarina; citiolona;

epomediol; oxifenisatina; bisacodilo; dantrón;
 fenolftaleína; cáscara sagrada; bisoxatina; etulosa;
 sterculia; linaza; metilcelulosa; lactulosa; lactitol;
 pentaeritritilo; macrogol; manitol; sorbitol; glicerol;
 aceite; alvimopan; lubiprostona; nistatina; estreptomicina;
 5 paromomicina; kanamicina; vancomicina; colistina;
 rifaximina; ftalilsulfatiazol; sulfaguanidina;
 succinilsulfatiazol; broxiquinolina; acetarsol;
 nifuroxazida; nifurzida; pectina; caolín; crosprovidona;
 atapulgita; diosmectita; difenoxilato; opio; loperamida;
 difenoxina; prednisolona; prednisona; betametasona;
 10 tixocortol; budesonida; beclometasona; sulfasalazina;
 mesalazina; olsalazina; balsalazida; ceratonia;
 racecadotril; fentermina; fenfluramina; amfepramona;
 dexfenfluramina; mazindol; etilamfetamina; cathine;
 clobenzorex; mefenorex; sibutramina; orlistat; rimonabant;
 diastasa; pepsina; tilactasa; fenformina; metformina;
 15 buformina; glibenclamida; clorpropamida; tolbutamida;
 glibornurida; tolazamida; carbutamida; glipizida;
 gliquidona; gliclazida; metahexamida; glisoxepida;
 glimepirida; acetohexamida; glimidina; acarbosa; miglitol;
 voglibosa; troglitazona; rosiglitazona; pioglitazona;
 sitagliptina; vildagliptina; saxagliptina; alogliptina;
 20 repaglinida; nateglinida; exenatida; pramlintida;
 benfluorex; liraglutida; mitiglinida; tolrestat;
 betacaroteno; ergocalciferol; dihidrotaquisterol;
 alfacalcidol; calcitriol; colecalciferol; calcifediol;
 sulbutiamina; benfotiamina; nicotinamida; biotina;
 inositol; tocofersolan; dexpantenol; pantetina;
 25 androstanolona; estanozolol; metandienona; metenolona;
 oximetolona; quinbolona; prasterona; oxandrolona;
 noretandrolona; nandrolona; etilestrenol; levocarnitina;

ademetonina; glutamina; mercaptamina; betaína;
 alglucerasa; imiglucerasa; laronidasa; sacrosidasa;
 galsulfasa; idursulfasa; nitisinona; miglustat;
 sapropterina; dicoumarol; fenindiona; warfarina;
 fenprocumón; acenocumarol; clorindiona; difenadiona;
 5 tiocloamarol; heparina; dalteparina; enoxaparina;
 nadroparina; parnaparina; reviparina; danaparoid;
 tinzaparina; sulodexida; bemiparina; ditazol; cloricromeno;
 picotamida; clopidogrel; ticlopidina; dipiridamol;
 epoprostenol; indobufeno; iloprost; abciximab; aloxiprina;
 eptifibatida; tirofiban; triflusal; beraprost;
 10 treprostínilo; prasugrel; estreptocinasa; alteplasa;
 anistreplasa; urocinasa; fibrinolisisina; brinasa; reteplasa;
 saruplasa; ancrod; tenecteplasa; desirudina; lepirudina;
 argatroban; melagatran; ximelagatran; bivalirudina;
 defibrotida; fondaparinux; rivaroxaban; camostat;
 fitomenadiona; menadiona; trombina; colágeno; etamsilato;
 15 carbazochrome; batroxobina; romiplostim; eltrombopag;
 dextriferrón; cianocobalamina; hidroxocobalamina;
 cobamamida; mecobalamina; eritropoyetina; albúmina;
 dextrano; hidroxietilalmidón; eritrocitos; trombocitos;
 hidratos de carbono; electrolitos; trometamol; carbamida;
 cetilpiridinio; nitrofural; sulfametizol; taurolidina;
 20 noxitiolina; glucosa; glicina; lisina; hialuronidasa;
 quimiotripsina; tripsina; desoxirribonucleasa; bromelaínas;
 hematina; acetildigitoxina; acetildigoxina; digitoxina;
 digoxina; deslanósido; metildigoxina; gitoformiato;
 proscillaridina; g-estrofantina; cimarina; peruvósido;
 quinidina; procainamida; disopiramida; esparteína;
 25 ajmalina; prajmalina; lorajmina; lidocaína; mexiletina;
 tocainida; aprindina; propafenona; flecainida; lorcainida;
 encainida; amiodarona; bunaftina; dofetilida; ibutilida;

5

tedisamilo; moracizina; cibenzolina; etilefrina;
isoprenalina; norepinefrina; dopamina; norfenefrina;
fenilefrina; dobutamina; oxedrina; metaraminol; metoxamina;
mefentermina; dimetofrina; prenalterol; dopexamina;
gepefrina; ibopamina; midodrina; octopamina; fenoldopam;
5 cafedrina; arbutamina; teodrenalina; amrinona; milrinona;
enoximona; bucladesina; angiotensinamida; xamoterol;
levosimendan; propatilnitrato; trolnitrato; tenitramina;
flosequinano; prenilamina; oxifedrina; benciodarona;
carbocromeno; hexobendina; etafenona; heptaminol;
imolamina; dilazep; trapidilo; molsidomina; efloxato;
10 cinepazet; cloridarol; nicorandilo; linsidomina;
nesiritida; alprostadilo; alcanfor; indometacina; fosfato
de creatinol; fosfocreatina; ubidecarenona; adenosina;
tiracizina; acadesina; trimetazidina; ibuprofeno;
ivabradina; ranolazina; icatibant; regadenosona;
rescinamina; reserpina; deserpidina; metoserpidina;
15 bietaserpina; clonidina; guanfacina; tolonidina;
moxonidina; rilmenidina; trimetafano; mecamilamina;
prazosina; indoramina; trimazosina; doxazosina; urapidilo;
betanidina; guanetidina; guanoxano; debrisoquina;
guanoclor; guanazodina; guanoxabenz; diazoxida;
dihidralazina; hidralazina; endralazina; cadralazina;
20 minoxidilo; nitroprusuro; pinacidilo; veratrum; metirosina;
pargilina; ketanserina; bosentan; ambrisentan; sitaxentan;
bendroflumetiazida; hidroflumetiazida; hidroclorotiazida;
clorotiazida; politiazida; triclormetiazida;
ciclopentiazida; meticlotiazida; ciclotiazida; mebutizida;
quinetazona; clopamida; clortalidona; mefrusida;
25 clofenamida; metolazona; meticrano; xipamida; indapamida;
clorexolona; fenquizona; mersalilo; teobromina;
cicletanina; furosemida; bumetanida; piretanida;

torasemida; muzolimina; etozolina; espironolactona;
 canrenona; eplerenona; amilorida; triamtereno; tolvaptan;
 conivaptan; isoxsuprina; bufenina; bametan; fentolamina;
 tolazolina; ciclonicato; pentofilina; pentoxifilina;
 nicergolina; dihidroergocristina; kalidinogenasa;
 5 ciclandelato; fenoxibenzamina; vincamina; moxisilito;
 benciclano; vinburnina; suloctidilo; buflomedilo;
 naftidrofurilo; butalamina; visnadina; cetiedilo;
 cinepazida; ifenprodilo; azapetina; fasudilo;
 fluorometolona; fluocortolona; fluocinonida; tetracaína;
 benzocaína; cincocaína; procaína; oxetacaína; pramocaína;
 10 tribenosida; organo-heparinoide; polidocanol; fenol;
 rutosida; monoxerutina; diosmina; troxerutina; hidrosmina;
 alprenolol; oxprenolol; pindolol; propranolol; timolol;
 sotalol; nadolol; mepindolol; carteolol; tertatolol;
 bopindolol; bupranolol; penbutolol; cloranolol; practolol;
 metoprolol; atenolol; acebutolol; betaxolol; bevantolol;
 15 bisoprolol; celiprolol; esmolol; epanolol; s-atenolol;
 nebivolol; talinolol; labetalol; carvedilol; amlodipina;
 felodipina; isradipina; nicardipina; nifedipina;
 nimodipina; nisoldipina; nitrendipina; lacidipina;
 nilvadipina; manidipina; barnidipina; lercanidipina;
 cilnidipina; benidipina; mibefradilo; verapamilo;
 20 galopamilo; diltiazem; fendilina; bepridilo; lidoflazina;
 perhexilina; captoprilo; enalaprilo; lisinoprilo;
 perindoprilo; ramiprilo; quinaprilo; benazeprilo;
 cilazaprilo; fosinoprilo; trandolaprilo; espiraprilo;
 delaprilo; moexiprilo; temocaprilo; zofenoprilo; imidaprilo;
 losartan; eprosartan; valsartan; irbesartan; tasosartan;
 25 candesartan; telmisartan; remikireno; aliskireno;
 simvastatina; lovastatina; pravastatina; fluvastatina;
 atorvastatina; cerivastatina; rosuvastatina; pitavastatina;

97

clofibrato; bezafibrato; gemfibrozilo; fenofibrato;
simfibrato; ronifibrato; ciprofibrato; etofibrato;
clofibrida; colestiramina; colestipol; colextrano;
colesevelam; niceritrol; nicofuranosa; acipimox;
dextrotiroxina; probucol; tiadenol; meglutol; policosanol;
5 ezetimibe; haquimicina; pecilocina; pirrolnitrina;
griseofulvina; econazol; clormidazol; isoconazol;
tiabendazol; tioconazol; ketoconazol; sulconazol; bifonazol;
oxiconazol; fenticonazol; omoconazol; sertaconazol;
fluconazol; flutrimazol; bromoclorosalicilanilida;
metilrosanilina; tribromometacresol; clorfenesina;
10 ticlatona; sulbentina; haloprogina; ciclopirox; terbinafina;
amorolfina; dimazol; tolnaftato; tolciclato; flucitosina;
naftifina; butenafina; octinoxato; dextranomer; crilanomer;
enoxolona; colagenasa; tonzilamina; mepiramina; tenalidina;
tripelenamina; cloropiramina; prometazina; tolpropamina;
dimetindeno; clemastina; bamipina; isotipendilo;
15 difenhidramina; clorfenoxamina; oxibuprocaína; quinisocaína;
ditranol; trioxisaleno; metoxsaleno; calcipotriol;
tacalcitol; tazaroteno; bergapteno; etretinato; acitretina;
demeclociclina; oxitetraciclina; cloranfenicol; bacitracina;
gentamicina; tirotricina; mupirocina; virginiamicina;
amikacina; retapamulina; sulfatiazol; mafenida;
20 sulfanilamida; sulfamerazina; idoxuridina; tromantadina;
aciclovir; podofilotoxin; inosina; penciclovir; lisozima;
ibacitabina; edoxudina; imiquimod; docosanol;
metilprednisolona; clobetasona; flumetasona; fluocortina;
fluperolona; fluprednidenol; desonida; alclometasona;
clocortolona; fluclorolona; desoximetasona; difluocortolona;
25 fludroxycortida; diflorasona; amcinonida; halometasona;
mometasona; fluticasona; prednicarbato; difluprednato;
ulobetasol; clobetasol; halcinonida; aminoacridina;

euflavina; dibrompropamidina; propamidina; hexamidina;
 polihexanida; hexaclorofeno; policresuleno; triclosano;
 cloroxilenol; bifenilol; yodo/octilfenoxipoliglicoléter;
 povidona-yodo; yodo; diyodohidroxiopropano; dequalinio;
 clorquinaldol; clioquinol; benzalconio; cetrimonio;
 5 cetrimida; mercurocromo; tiomersal; plata; eosina; propanol;
 isopropanol; etanol; framicefin; benzododecinio; yodoformo;
 bitionol; azufre; tioxolona; mesulfeno; tretinoína; retinol;
 adapaleno; isotretinoína; motretinida; clindamicina;
 eritromicina; meclociclina; resorcinol; dapsona; ictasol;
 xenisalato; otros; tacrolimus; pimecrolimus; mequinol;
 10 tiratricol; oxaceprol; finasterida; hidroquinona;
 monobenzona; eflornitina; diclofenaco; alitretinoína;
 candicidina; carfecilina; pentamicina;
 diyodohidroxiquinolina; Sulfonamidas: sulfatolamida;
 ornidazol; azanidazol; propenidazol; butoconazol;
 terconazol; clodantoína; nifuratel; furazolidona;
 15 protiofato; metilergometrina; ergometrina; dinoprost;
 dinoproston; gemeprost; carboprost; sulproston; ritodrina;
 fenoterol; bromocriptina; lisurida; cabergolina;
 quinagolida; metergolina; tergurida; naproxeno;
 flunoxaprofeno; atosiban; noretisterona; linestrenol;
 levonorgestrel; quingestanol; megestrol;
 20 medroxiprogesterona; norgestrienona; etonogestrel;
 desogestrel; fluoximesterona; metiltestosterona;
 testosterona; mesterolona; etinilestradiol; estradiol;
 estriol; clorotrianiseno; estrona; promestrieno; dienestrol;
 dietilestilbestrol; metalenestrilo; moxestrol; tibolona;
 gestonorona; hidroxiprogesterona; progesterona;
 25 didrogesterona; medrogestona; nomegestrol; demegestona;
 clormadinona; promegestona; alilestrenol; etisterona;
 etinodiol; metilestrenolona; urofolitropina; ciclofenilo;

clomifeno; epimestrol; ciproterona; danazol; gestrinona;
mifepristona; raloxifeno; bazedoxifeno; emepronio;
flavoxato; meladrazina; oxibutinina; terodilina;
propiverina; tolterodina; solifenacina; trospio;
darifenacina; fesoterodina; sildenafilo; yohimbina;
5 apomorfina; tadalafilo; vardenafilo; fenazopiridina;
succinimida; dapoxetina; alfuzosina; tamsulosina;
terazosina; silodosina; dutasterida; corticotropina;
tetracosactida; tirotropina; somatropina; somatrem;
mecasermina; sermorelina; pegvisomant; vasopresina;
desmopresina; lipresina; terlipresina; ornipresina;
10 argipresina; demoxitocina; oxitocina; carbetocina;
gonadorelina; nafarelina; histrelina; somatostatina;
octreotida; lanreotida; vapreotida; ganirelix; cetrorelix;
aldosterona; fludrocortisona; desoxicortona; parametasona;
cortisona; prednilideno; rimexolona; deflazacort;
cloprednol; meprednisona; cortivazol; trilostano;
15 metiltiouracilo; propiltiouracilo; benciltiouracilo;
carbimazol; tiamazol; diyodotirosina; dibromotirosina;
glucagón; teriparatida; elcatonina; cinacalcet;
paricalcitol; doxercalciferol; limeciclina; metaciclina;
rolitetraciclina; penimepiciclina; clomociclina;
tigeciclina; tianfenicol; ampicilina; pivampicilina;
20 carbenicilina; amoxicilina; carindacilina; bacampicilina;
epicilina; pivmecilinam; azlocilina; mezlocilina; mecilinam;
piperacilina; ticarcilina; metampicilina; talampicilina;
sulbenicilina; temocilina; hetacilina; bencilpenicilina;
fenoximetilpenicilina; propicilina; azidocilina;
feneticilina; penamecilina; clometocilina; dicloxacilina;
25 cloxacilina; meticilina; oxacilina; flucloxacilina;
sulbactam; tazobactam; sultamicilina; cefalexina;
cefaloridina; cefalotina; cefazolina; cefadroxilo;

100

cefazedona; cefatrizina; cefapirina; cefradina; cefacetrilo;
cefroxadina; ceftezol; cefoxitina; cefuroxima; cefamandol;
cefaclor; cefotetan; cefonicid; cefotiam; loracarbef;
cefmetazol; cefprozilo; ceforanida; cefotaxima; ceftazidima;
cefsulodina; ceftriaxona; cefmenoxima; latamoxef;
5 ceftizoxima; cefixima; cefodizima; cefetamet; cefpiramida;
cefoperazona; cefpodoxima; ceftibuten; cefdinir; cefditoren;
cefcapeno; cefepima; cefpiroma; cefozopran; meropenem;
ertapenem; doripenem; biapenem; trimetoprima; brodimoprima;
iclaprima; sulfaisodimidina; sulfadimidina; sulfapiridina;
sulfafurazol; sulfatiourea; sulfametoxazol; sulfadiazina;
10 sulfamoxol; sulfadimetoxina; sulfaleno; sulfametomidina;
sulfametoxidiazina; sulfametoxipiridazina; sulfaperina;
sulfafenazol; sulfamazona; espiramicina; midecamicina;
oleandomicina; roxitromicina; josamicina; troleandomicina;
claritromicina; azitromicina; miocamicina; rokitamicina;
diritromicina; fluritromicina; telitromicina; lincomicina;
15 pristinamicina; quinupristina/dalfopristina;
estreptoduocina; tobramicina; netilmicina; sisomicina;
dibekacina; ribostamicina; isepamicina; arbekacina;
ofloxacina; ciprofloxacina; pefloxacina; enoxacina;
temafloxacina; norfloxacina; lomefloxacina; fleroxacina;
sparfloxacina; rufloxacina; grepafloxacina; levofloxacina;
20 trovafloxacina; moxifloxacina; gemifloxacina; gatifloxacina;
prulifloxacina; pazufloxacina; garenoxacina; rosoxacina;
cinoxacina; flumequina; teicoplanina; telavancina;
dalbavancina; oritavancina; tinidazol; nitrofurantoína;
nifurtoinol; fosfomicina; xibornol; clofoctol;
espectinomicina; metenamina; nitroxolina; linezolid;
25 daptomicina; itraconazol; voriconazol; posaconazol;
caspofungina; micafungina; anidulafungina; cicloserina;
rifampicina; rifamicina; rifabutina; rifapentina;

capreomicina; isoniazid; protionamida; tiocarlida;
etionamida; pirazinamida; etambutol; terizidona; morinamida;
clofazimina; metisazona; vidarabina; ribavirina;
ganciclovir; famciclovir; valaciclovir; cidofovir;
valganciclovir; brivudina; rimantadina; foscarnet; fosfonet;
5 saquinavir; indinavir; ritonavir; nelfinavir; amprenavir;
lopinavir; fosamprenavir; atazanavir; tipranavir; darunavir;
zidovudina; didanosina; zalcitabina; estavudina; lamivudina;
abacavir; emtricitabina; entecavir; telbivudina; clevidina;
nevirapina; delavirdina; efavirenz; etravirina; zanamivir;
oseltamivir; moroxidina; pleconarilo; enfuvirtida;
10 raltegravir; maraviroc; maribavir; palivizumab; nebacumab;
difteria-poliomielitis-tétano; difteria-pertussis-
poliomielitis-tétano; difteria-rubéola-tétano;
ciclofosfamida; clorambucilo; melfalán; clormetina;
ifosfamida; trofosfamida; prednimustina; bendamustina;
busulfán; treosulfán; manosulfán; tiotepa; triaziquona;
15 carboquona; carmustina; lomustina; semustina; streptozocina;
fotemustina; nimustina; ranimustina; etoglucid;
mitobronitol; pipobroman; temozolomida; dacarbazina;
metotrexato; raltitrexed; pemetrexed; pralatrexato;
mercaptopurina; tioguanina; cladribina; fludarabina;
clofarabina; nelarabina; citarabina; fluorouracilo; tegafur;
20 carmofur; gemcitabina; capecitabina; azacitidina;
decitabina; vinblastina; vincristina; vindesina;
vinorelbina; vinflunina; etopósido; tenipósido; demecolcina;
paclitaxel; docetaxel; trabectedina; dactinomicina;
doxorubicina; daunorubicina; epirubicina; aclarrubicina;
zorrubicina; idarrubicina; mitoxantrona; pirarrubicina;
25 valrubicina; bleomicina; plicamicina; mitomicina;
ixabepilona; cisplatino; carboplatino; oxaliplatino;
satraplatino; procarbazona; edrecolomab; rituximab;

102

trastuzumab; alemtuzumab; gentuzumab; cetuximab;
bevacizumab; panitumumab; catumaxomab; ofatumumab;
temoporfin; efaproxiral; imatinib; gefitinib; erlotinib;
sunitinib; sorafenib; dasatinib; lapatinib; nilotinib;
temsirolimus; everolimus; pazopanib; amsacrina;
5 asparaginasa; altretamina; hidroxycarbamida; lonidamina;
pentostatina; miltefosina; masoprocol; estramustina;
mitoguazona; topotecán; tiazofurina; irinotecán; mitotano;
pegaspargasa; bexaroteno; bortezomib; celecoxib; anagrelida;
oblimersen; vorinostat; romidepsin; fosfestrol; buserelina;
leuprorelina; goserelina; triptorelina; tamoxifeno;
10 toremifeno; fulvestrant; flutamida; nilutamida;
bicalutamida; aminoglutetimida; formestano; anastrozol;
letrozol; vorozol; exemestano; abarelix; degarelix;
filgrastim; molgramostim; sargramostim; lenograstim;
ancestim; pegfilgrastim; aldesleucina; oprelvekin; lentinan;
roquinimex; pegademasa; pidotimod; timopentina;
15 inmunocianina; tasonermina; mifamurtida; plerixafor;
muromonab-CD3; sirolimus; leflunomida; alefacept;
gusperimus; efalizumab; abetimus; natalizumab; abatacept;
eculizumab; etanercept; infliximab; afelimomab; adalimumab;
golimumab; daclizumab; basiliximab; anakinra; rilonacept;
ustekinumab; mepolizumab; tocilizumab; canakinumab;
20 ciclosporina; azatioprina; talidomida; lenalidomida;
fenilbutazona; mofebutazona; oxifenbutazona; clofezona;
kebuzona; sulindaco; tolmetina; zomepiraco; alclofenaco;
bumadizona; etodolaco; lonazolaco; fentiazaco; acemetacina;
difenpiramida; oxametacina; proglumetacina; ketorolaco;
aceclofenaco; bufexamac; piroxicam; tenoxicam; droxicam;
25 lornoxicam; meloxicam; ketoprofeno; fenoprofeno; fenbufeno;
benoxaprofeno; suprofeno; pirprofeno; flurbiprofeno;
indoprofeno; oxaprozina; ibuproxam; dexibuprofeno;

alminoprofeno; dexketoprofeno; rofecoxib; valdecoxib;
parecoxib; etoricoxib; lumiracoxib; nabumetona;
azapropazona; glucosamina; proquazona; orgoteína;
nimesulida; feprazona; diacereína; morniflumato; tenidap;
oxicincofeno; auranofina; aurotioglucosa; aurotioprol;
5 penicilamina; bucilamina; etofenamato; felbinaco; bendazaco;
suxibuzona; nifenazona; capsaicina; zucapsaicina; alcuronio;
tubocurarina; dimetiltubocurarina; suxametonio; pancuronio;
galamina; vecuronio; atracurio; hexafluronio; cisatracurio;
fenprobamato; carisoprodol; metocarbamol; estiramato;
febarbamato; clormezanona; clorzoxazona; baclofeno;
10 tizanidina; pridinol; tolperisona; tiocolquicosida;
mefenesina; tetrazepam; ciclobenzaprina; eperisona;
feniramidol; dantroleno; alopurinol; tisopurina; febuxostat;
probenecida; sulfinpirazona; benzbromarona; isobromindiona;
colquicina; cincofeno; pegloticasa; ipriflavona; denosumab;
15 hidroquinina; quimiopapaína; halotano; cloroformo;
enflurano; tricloroetileno; isoflurano; desflurano;
sevoflurano; metohexital; hexobarbital; tiopental;
narcobarbital; fentanilo; alfentanilo; sufentanilo;
fenoperidina; anileridina; remifentanilo; droperidol;
ketamina; propanidid; alfaxalona; etomidato; propofol;
esketamina; xenon; metabutetamina; cloroprocaína;
20 bupivacaína; mepivacaína; prilocaína; butanilicaína;
etidocaína; articaína; ropivacaína; levobupivacaína;
cocaína; diclonina; morfina; hidromorfona; nicomorfina;
oxicodona; dihidrocodeína; diamorfina; papaveretum;
ketobemidona; petidina; dextromoramida; piritramida;
dextropropoxifeno; bezitramida; pentazocina; fenazocina;
25 buprenorfina; butorfanol; nalbufina; tilidina; tramadol;
dezocina; meptazinol; tapentadol; salicilamida; salsalato;
etenzamida; dipirocetilo; benorilato; diflunisal;

guacetisal; fenazona; aminofenazona; propifenazona;
 paracetamol; fenacetina; bucetina; propacetamol; rimazolio;
 glafenina; floctafenina; viminol; nefopam; flupirtina;
 ziconotida; metoxiflurano; nabiximols; dihidroergotamina;
 ergotamina; metisergida; flumedroxona; sumatriptán;
 5 naratriptan; zolmitriptan; rizatriptan; almotriptán;
 eletriptán; frovatriptán; pizotifeno; iprazocromo;
 dimetotiazina; oxetorona; metilfenobarbital; fenobarbital;
 primidona; barbexaclona; metarbital; etotoína; fenitoína;
 mefenitoína; fosfenitoína; parametadiona; trimetadiona;
 etadiona; etosuximida; fensuximida; mesuximida; clonazepam;
 10 carbamazepina; oxcarbazepina; rufinamida; eslicarbazepina;
 valpromida; vigabatrina; progabida; tiagabina; sultiame;
 fenacemida; lamotrigina; felbamato; topiramato; gabapentina;
 feneturida; levetiracetam; zonisamida; pregabalina;
 estiripentol; lacosamida; carisbamato; beclamida;
 trihexifenidilo; biperideno; metixeno; prociclidina;
 15 profenamina; dexetimida; fenglutarimida; mazaticol;
 bornaprina; tropatepina; etanautina; benzatropina;
 etibenzatropina; levodopa; melevodopa; amantadina;
 pergolida; ropinirol; pramipexol; piribedilo; rotigotina;
 selegilina; rasagilina; tolcapona; entacapona; budipina;
 clorpromazina; levomepromazina; promazina; acepromazina;
 20 triflupromazina; ciamemazina; clorproetazina; dixirazina;
 flufenazina; perfenazina; proclorperazina; tiopropazato;
 trifluoperazina; acetofenazina; tioproperazina;
 butaperazina; perazina; periciazina; tioridazina;
 mesoridazina; pipotiazina; haloperidol; trifluperidol;
 melperona; moperona; pipamperona; bromperidol; benperidol;
 25 fluanisona; oxipertina; molindona; sertindol; ziprasidona;
 flupentixol; clopentixol; clorprotixeno; tiotixeno;
 zuclopentixol; fluspirileno; pimozida; penfluridol;

loxapina; clozapina; olanzapina; quetiapina; asenapina;
clotiapina; #sulpirida; sultoprida; tiaprida; remoxiprida;
amisulprida; veraliprida; levosulpirida; litio;
protipendilo; risperidona; mosapramina; zotepina;
aripiprazol; paliperidona; diazepam; clordiazepóxido;
5 medazepam; oxazepam; lorazepam; adinazolam; bromazepam;
clobazam; ketazolam; prazepam; alprazolam; halazepam;
pinazepam; camazepam; nordazepam; fludiazepam; etizolam;
clotiazepam; cloxazolam; tofisopam; hidroxizina; captodiame;
meprobamato; emilcamato; mebutamato; benzoctamina;
buspirona; mefenoxalona; gedocarnilo; etifoxina;
10 pentobarbital; amobarbital; butobarbital; barbital;
aprobarbital; secobarbital; talbutal; vinylbital;
vinbarbital; ciclobarbital; heptabarbital; reposal;
etallobarbital; allobarbital; proxibarbal; cloralodol;
dicloralfenazona; paraldehído; flurazepam; nitrazepam;
flunitrazepam; estazolam; triazolam; lormetazepam;
15 temazepam; midazolam; brotizolam; quazepam; loprazolam;
doxefazepam; cinolazepam; glutetimida; metiprilona;
piritildiona; zopiclona; zolpidem; zaleplon; eszopiclona;
melatonina; ramelteon; metaqualona; clometiazol; bromisoval;
carbromal; propiomazina; triclofós; etclorvinol; valeriana;
hexapropimato; bromuros; apronal; valnoctamida;
20 metilpentinol; niaprazina; dexmedetomidina; desipramina;
imipramina; clomipramina; opipramol; trimipramina;
lofepramina; dibenzepina; amitriptilina; nortriptilina;
protriptilina; doxepina; iprindol; melitracen; butriptilina;
dosulepina; amoxapina; dimetacrina; amineptina; maprotilina;
quinupramina; zimeldina; fluoxetina; citalopram; paroxetina;
25 sertralina; alaproclato; fluvoxamina; etoperidona;
escitalopram; isocarboxazid; nialamida; fenelzina;
tranylcypromina; iproniazida; iproclozida; moclobemida;

toloxatona; oxitriptan; triptófano; mianserina; nomifensina;
trazodona; nefazodona; minaprina; bifemelano; viloxazina;
oxaflozano; mirtazapina; bupropiona; medifoxamina;
tianeptina; pivagabina; venlafaxina; milnacipran;
reboxetina; gepirona; duloxetina; agomelatina;
5 desvenlafaxina; amfetamina; dexamfetamina; metamfetamina;
metilfenidato; pemolina; fencamfamina; modafinilo;
fenozolona; atomoxetina; fenetilina; dexmetilfenidato;
cafeína; propentofilina; meclofenoxato; piritinol;
piracetam; deanol; fipexida; citicolina; oxiracetam;
pirisudanol; linopirdina; nizofenona; aniracetam;
10 acetilcarnitina; idebenona; prolintano; pipradrol;
pramiracetam; adrafinilo; vinpocetina; tacrina; donepezilo;
rivastigmina; galantamina; memantina; neostigmina;
piridostigmina; distigmina; ambenonio; carbacol; betanecol;
pilocarpina; cevimelina; nicotina; vareniclina; disulfiram;
acamprosato; naltrexona; metadona; levacetilmetadol;
15 lofexidina; betahistina; cinarizina; flunarizina;
acetileucina; tirilazad; riluzol; xaliprodeno;
amifampridina; tetrabenazina; tilbroquinol; nimorazol;
secnidazol; diloxanida; clefamida; etofamida; teclozan;
arstinol; difetarsona; glicobiarsol; quiniofon; emetina;
fanquinona; mepacrina; atovaquona; trimetrexato;
20 tenonitrozol; dihidroemetina; fumagilina; nitazoxanida;
cloroquina; hidroxicloroquina; primaquina; amodiaquina;
proguanilo; quinina; mefloquina; pirimetamina; artemisinina;
artemeter; artesunato; artemotilo; artenimol; halofantrina;
benznidazol; nifurtimox; melarsoprol; praziquantel;
oxamniquina; metrifonato; niridazol; estibofeno;
25 triclabendazol; mebendazol; albendazol; ciclobendazol;
flubendazol; fenbendazol; piperazina; dietilcarbamazina;
pirantel; oxantel; levamisol; ivermectina; pirvinio;

befenio; niclosamida; desaspidina; diclorofeno; dixantógeno;
tiram; clofenotano; lindano; piretro; bioaletrina;
fenotrina; permetrina; malatión; quassia; ciflutrina;
cipermetrina; decametrina; tetrametrina; dietiltoluamida;
ftalato de dimetilo; ftalato de dibutilo; succinato de
5 dibutilo; carbato de dimetilo; etohexadiol; ciclopentamina;
efedrina; oximetazolina; tetrizolina; xilometazolina;
nafazolina; tramazolina; metizolina; tuaminoheptano;
fenoxazolina; timazolina; levocabastina; azelastina;
antazolina; nedocromilo; olopatadina; flunisolida;
ritiometan; fenilpropanolamina; pseudoefedrina; ambazona;
10 benzetonio; miristil-benzalconio; hexilresorcinol;
fusafungina; gramicidina; orciprenalina; salbutamol;
terbutalina; rimiterol; hexoprenalina; isoetarina;
pirbuterol; tretoquinol; carbuterol; tulobuterol;
salmeterol; formoterol; clenbuterol; reproterol; procaterol;
bitolterol; indacaterol; ciclesonida; fenspirida;
15 metoxifenamina; bambuterol; diprofilina; proxifilina;
teofilina; aminofilina; etamifilina; bamifilina; bufilina;
doxofilina; zafirlukast; pranlukast; montelukast; ibudilast;
eprozinol; omalizumab; seratrodast; roflumilast; tiloxapol;
guaifenesina; ipecacuana; senega; creosota; sulfonato de
guayacol; levoverbenona; acetilcisteína; bromhexina;
20 carbocisteína; eprazinona; mesna; ambroxol; sobrerol;
domiodol; letosteína; estepronina; tiopronina; nelténexina;
erdosteína; etilmorfina; hidrocodona; codeína; normetadona;
noscipina; folcodina; dextrometorfano; tebacon; dimemorfano;
acetildihidrocodeína; benzonatato; benproperina; clobutinol;
isoaminilo; pentoxiverina; oxolamina; oxeladina; clofedanol;
25 pipazetato; butamirato; fedrilato; zipeprol; dibunato;
droxipropina; prenóxidiazina; dropropizina; cloperastina;
meprotixol; piperidiona; tipepidina; morclofona; nepinalona;

levodropropizina; dimetoxanato; bromazina; difenilpiralina;
carbinoxamina; doxilamina; bromfeniramina;
dexclorfeniramina; clorfenamina; feniramina;
dexbromfeniramina; talastina; histapirrodina; metapirileno;
alimemazina; tietilperazina; metdilazina;
5 hidroxietilprometazina; tiazinam; mequitazina; oxomemazina;
buclicina; ciclizina; clorciclizina; meclozina; oxatomida;
cetirizina; levocetirizina; ciproheptadina; fenindamina;
triprolidina; pirrobutamina; azatadina; astemizol;
terfenadina; loratadina; mebhidrolina; dectropina;
ketotifeno; acrivastina; tritoqualina; ebastina; pimetixeno;
10 epinastina; mizolastina; fexofenadina; desloratadina;
rupatadina; doxapram; niketamida; pentetrazol; etamivan;
bemegrida; pretcamida; almitrina; dimeflina; mepixanox;
dihidrostreptomicina; micronomicina; azidamfenicol;
sulfadicramida; sulfacetamida; sulfafenazol; trifluridina;
interferón; fomivirseno; bibrocatol; picloxicina; medrisona;
15 formocortal; loteprednol; pranoprofeno; nepafenaco;
bromfenaco; dipivefrina; apraclonidina; brimonidina;
ecotiopato; demecarium; fisostigmina; fluostigmina;
aceclidina; acetilcolina; paraoxon; acetazolamida;
diclofenamida; dorzolamida; brinzolamida; metazolamida;
levobunolol; metipranolol; befunolol; latanoprost;
20 unoprostona; bimatoprost; travoprost; tafluprost;
dapiprazol; ciclopentolato; homatropina; tropicamida;
lodoxamida; emedastina; proximetacaína; fluoresceína;
hipromelosa; verteporfina; anecortave; pegaptanib;
ranibizumab; guaiazulen; alum; yodoheparinato; nalorfina;
edetatos; pralidoxima; tiosulfato; dimercaprol; obidoxima;
25 protamina; naloxona; flumazenilo; metionina; colinesterasa;
glutaciona; fomepizol; sugammadex; deferoxamina;
deferiprona; deferasirox; sevelamer; dexrazoxano;

amifostina; rasburicasa; palifermina; glucarpidasa; oxígeno;
helio; nitrógeno; nalfurafina; sincalida; ceruletida;
metirapona; corticorelina; somatorelina; galactosa;
sulFOBromoftaleína; tuberculina; betazol; pentagastrina;
fenolsulfonftaleína; alsactida; protirelina; secretina;
5 bentiromida; yodamida; metiodal; diodona; metrizamida;
iohexol; iopamidol; iopromida; iotrolano; ioversol;
iopentol; iodixanol; iomeprol; iobitridol; ioxilano;
adipiodona; iopidol; propiliodona; iofendilato; gadodiamida;
gadoteridol; mangafodipir; gadoversetamida; gadobutrol;
gadofosveset; ferumoxsilo; ferristeno; perflubrón;
10 perflenapent.

Es un objeto adicional de la presente invención
proporcionar un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic)
y/o (Id) como se define aquí, o una composición
farmacéutica como se define aquí, para la preparación de un
medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades
15 mencionadas aquí.

Preferiblemente, los compuestos de la presente
invención se pueden usar para el tratamiento y/o prevención
de las siguientes afecciones:
enfermedades y trastornos del aparato respiratorio/vías
respiratorias obstructivos, incluyendo:
20 rinorrea, constricción traqueal, contracción de las vías
respiratorias, rinitis aguda, alérgica, atrófica, o rinitis
crónica (tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica,
rinitis pulverulenta, rinitis seca), rinitis medicamentosa,
rinitis membranosa (incluyendo rinitis cruposa, fibrinosa y
pseudomembranosa), rinitis escrofulosa, rinitis alérgica
25 perenne, rinitis estacional (incluyendo rinitis nerviosa
(fiebre del heno) y rinitis vasomotora), polinosis, asma
(tal como bronquial, atópica, alérgica, intrínseca,

extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por aire frío, ocupacional, inducida por infección bacteriana, y asma por polvo, particularmente asma crónica o habitual (por ejemplo asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias)), bronquitis (incluyendo bronquitis crónica, aguda, araquídica, catarral, cruposa, ftinoide y eosinofílica), cardiobronquitis, neumoconiosis, enfermedad inflamatoria crónica del pulmón que da como resultado fibrosis intersticial, tal como enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con artritis reumatoide, u otras afecciones autoinmunitarias), lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome disneico del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias o enfermedad del pulmón (CORD, COAD, COLD o COPD, tal como COPD irreversible), sinusitis crónica, conjuntivitis (por ejemplo conjuntivitis alérgica), fibrosis cística, alveolitis alérgica extrínseca (como pulmón de granjero y enfermedades relacionadas), pulmón fibroide, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática, congestión nasal, poliposis nasal, otitis media, y tos (tos crónica asociada con inflamación o inducida iatrogénicamente), pleuresía, congestión pulmonar, enfisema, bronquiectasia, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis que complica terapia-antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas, trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar, infección vírica aguda, incluyendo el resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS)

y adenovirus, micosis broncopulmonar alérgica, enfisema, panbronquiolitis difusa, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas), alergias a la picadura de insectos, y alergias relacionadas con alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (tales como migraña, rinitis y eccema), choque anafiláctico, espasmos vasculares;

enfermedades y trastornos relacionados con los huesos y las articulaciones, incluyendo:

osteoporosis, artritis (incluyendo reumática, infecciosa, autoinmunitaria, crónica, maligna), espondiloartropatías seronegativas (tales como espondilitis anquilosante, espondilitis reumatoide, artritis psoriásica, entesopatía, enfermedad de Bechet, artritis de Marie-Strümpell, artritis enfermedad inflamatoria del intestino, y enfermedad de Reiter), esclerosis sistémica, osteoartritis, osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita, espondilitis cervical y lumbar, y lumbalgia y dolor de cuello, enfermedad de Still, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada, artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Pott y síndrome de Poncet, sinovitis aguda y crónica inducida por cristales, incluyendo gota por urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, y tendón relacionado con apatita de calcio, bursitis y sinovitis, síndrome de Sjogren primario y secundario, esclerosis sistémica y esclerodermia limitada, enfermedad del tejido conjuntivo mixta, y enfermedad del tejido conjuntivo no diferenciada, miopatías inflamatorias, incluyendo polimialgia reumática, artritis juvenil, incluyendo

artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, otra enfermedad de la articulación (tal como degeneración de discos intervertebrales o degeneración de la articulación temporomandibular), fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas, vasculitis, incluyendo artritis de células gigantes, artritis de Takayasu, poliartritis nudosa, poliartritis microscópica, y vasculitis asociada con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, paraproteínas, lumbalgia, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar de hibernia, enfermedad de Kikuchi, artralgias inducidas por fármacos, tendinitis, policondritis, y miopatías, osteoporosis, osteomalacia como osteoporosis, osteopenia, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteofibrosis, osteonecrosis, enfermedad ósea de Paget, hipofosfatemia, síndrome de Felty, enfermedad de Still, flacidez del implante de articulación artificial, torcedura o esfuerzo del músculo o articulación, tendinitis, fascitis, periartritis humeroescapularia, síndrome cervico-omobraquial, tenosinovitis; enfermedades y trastornos relacionados con la piel y el ojo, incluyendo:

glaucoma, hipertensión ocular, cataratas, desprendimiento retiniano, psoriasis (incluyendo psoriasis vulgar, psoriasis pustulosa, psoriasis artrítica, eritrodermia psoriásica), pustulosis palmoplantar, xeroderma, enfermedades eccematosas (como dermatitis atópica, dermatitis por radiación ultravioleta, dermatitis de contacto, y dermatitis seborreica), fitodermatitis, fotodermatitis, eosinofilia cutánea, úlceras crónicas de la piel, lupus eritematoso cutáneo, hipersensibilidad de

contacto/dermatitis alérgica de contacto (incluyendo sensibilidad a hiedra venenosa, zumaque, o roble), y foliculitis eosinófila (enfermedad de Ofuji), prurito, erupciones por fármacos, urticaria (aguda o crónica, alérgica o no alérgica), acné, eritema, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitíligo, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, pénfigo, pénfigo ocular, penfigoide, epidermolisis ampollosa, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis, botl, infecciosa y no infecciosa, paniculitis, linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanómico y otras lesiones displásicas, blefaritis, iritis, uveítis anterior y posterior, coroiditis, trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina, oftalmitis, incluyendo oftalmitis simpática, sarcoidosis, infecciones por xerosis, incluyendo vírica, fúngica, y bacteriana, conjuntivitis alérgica, fibrosis implementada, queloides, queloplastia, cicatrices post-quirúrgicas, epidermolisis ampollosa, ojo seco, inflamación ocular, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis primaveral, y conjuntivitis papilar gigante, angiogénesis ocular, daño y cicatriz de la córnea, todas las formas de degeneración macular, edema macular, distrofia macular, curación anormal de heridas, escleritis, epiescleritis, paquidermia, queratitis ulcerosa periférica, queratitis fúngica, queratitis herpética, aspergilosis invasiva; córnea cónica, distrofia epitelial corneal, inflamación intraocular grave;

enfermedades y trastornos relacionados con el tubo digestivo y abdomen, incluyendo:

- celiaquía (por ejemplo esprúe celíaco), colecistitis, enteritis (incluyendo gastroenteritis infecciosa, isquémica, por radiación, inducida por fármacos, y eosinófila),
- 5 esofagitis eosinófila, inflamación gastrointestinal eosinofílica, diarrea inducida por alérgenos, enteropatía asociada con artropatías seronegativas, gastritis, gastritis atrófica autoinmunitaria, enfermedad isquémica del intestino, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), colitis, úlcera
- 10 de Mooren, síndrome de intestino irritable, enterocolitis necrotizante, isquemia del intestino, glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, incluyendo refleja, proctitis, fibrosis y cirrosis del hígado, pancreatitis, tanto aguda como crónica, fibrosis pancreática, esclerosis pancreática, pancreatolitiasis, cirrosis hepática, hepatitis (congestiva,
- 15 autoinmunitaria, aguda, fulminante, crónica, inducida por fármacos, alcohólica, lupoide, esteatohepatitis y vírica crónica), hígado graso, cirrosis biliar primaria, porfiria hepática, y trastornos alérgicos relacionados con la zona gastrointestinal, colon espástico, diverticulitis, hemorragia gastroentérica, enfermedad de Behcet; resección
- 20 parcial del hígado, necrosis aguda del hígado (por ejemplo necrosis provocada por toxinas, hepatitis vírica, choque o anoxia), síndrome urémico hemolítico;
- trastornos hematológicos, incluyendo:
- anemias, coagulación, trastornos mieloproliferativos, trastornos hemorrágicos, leucopenia, trastornos
- 25 eosinofílicos, leucemias (por ejemplo mielogenosa, linfomas, discrasias de células del plasma, trastornos del bazo,

enfermedad de Banti, hemofilia, púrpura (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática), síndrome de Wiskott-Aldrich; trastornos metabólicos, incluyendo:

5 obesidad, amiloidosis, perturbaciones del metabolismo de aminoácidos como enfermedad de cadena ramificada, hiperaminoacidemia, hiperaminoaciduria, perturbaciones del metabolismo de la urea, hiperamonemia, mucopolisacaridosis, por ejemplo síndrome de Maroteaux-Lamy, enfermedad de almacenamiento como enfermedades de almacenamiento de glucógeno y enfermedades de almacenamiento de lípidos, enfermedades de glucogenosis I como enfermedad de Cori, 10 enfermedades de mala absorción como la mala absorción de hidratos de carbono intestinal, deficiencia de oligosacaridasa como insuficiencia de maltasa, de lactasa, de sacarasa, trastornos del metabolismo de fructosa, trastornos del metabolismo de galactosa, galactosemia, perturbaciones de la utilización de hidratos de carbono como diabetes, hipoglucemia, perturbaciones del metabolismo 15 del piruvato, hipolipidemia, hipolipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, deficiencia de carnitina o de carnitina aciltransferasa, perturbaciones del metabolismo de porfirinas, porfirinas, perturbaciones del metabolismo de purinas, enfermedades lisosómicas, 20 enfermedades metabólicas de nervios y sistemas nerviosos como gangliosidosis, esfingolipidosis, sulfatidosis, leucodistrofias, síndrome de Lesch-Nyhan; disfunción cerebelosa, perturbaciones del metabolismo del cerebro como:

25 demencia, enfermedad de Alzheimer, coreas de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, encefalopatía tóxica, neuropatías desmielinizantes como neuropatía inflamatoria, síndrome de Guillain-Barre; enfermedad de

Meniere y radiculopatía, trastornos metabólicos primarios y secundarios asociados con defectos hormonales como cualquier trastorno que surge de una hiperfunción o hipofunción de alguna glándula endocrina que segrega hormonas, y cualquier combinación de los mismos. Síndrome de Sipple, disfunción de la glándula pituitaria y sus efectos sobre otras glándulas endocrinas, tales como la tiroides, las suprarrenales, ovarios, y testículos, acromegalia, hiper- e hipotiroidismo, bocio eutiroideo, síndrome eutiroideo enfermo, tiroiditis, y cáncer de tiroides, sobreproducción o subproducción de las hormonas esteroideas suprarrenales, síndrome adrenogenital, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison de la corteza suprarrenal, anemia perniciosa de Addison, aldosteronismo primario y secundario, diabetes insípida, diabetes mellitus, síndrome carcinoide, perturbaciones provocadas por la disfunción de las glándulas paratiroides, disfunción de células de los islotes pancreáticos, diabetes, perturbaciones del sistema endocrino de las mujeres, como deficiencia de estrógenos, síndrome ovárico resistente; debilidad muscular, miotonía. Distrofias de Duchenne y otras distrofias musculares, distrofia miotónica de Steinert, miopatías mitocondriales como perturbaciones del metabolismo catabólico en el músculo, miopatías de almacenamiento de hidratos de carbono y de lípidos, glucogenosis, mioglobulinuria, hipertermia maligna, polimialgia reumática, dermatomiositis, miositis múltiple, enfermedad miocárdica primaria, cardiomiopatía; trastornos del ectodermo, neurofibromatosis, esclerodermia y poliartritis, síndrome de Louis-Bar, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa, amiloidosis, porfiria; disfunción sexual del hombre y de la mujer; estados confusos y ataques debidos a

secreción inapropiada de hormona antidiurética de la glándula pituitaria, síndrome de Liddle, síndrome de Bartter, síndrome de Fanconi I, y pérdida de electrolitos renal;

5 afecciones relacionadas con rechazo de transplantes, incluyendo:

rechazo agudo y crónico de aloinjerto tras transplante de órgano sólido, por ejemplo transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, y córnea, enfermedad crónica de injerto frente a hospedante, rechazo de injerto de piel, y rechazo de transplante de médula ósea, inmunosupresión;

10 afecciones relacionadas con el aparato genitourinario, incluyendo:

nefritis (intersticial, intersticial aguda (alérgica), y glomerulonefritis), síndrome nefrótico, cistitis, incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, 15 epididimitis, ooforitis, salpingitis, vulvovaginitis, candidiasis vulvovaginal, enfermedad de Peyronie, y disfunción eréctil, enfermedad renal, fibrosis renal, nefropielitis, riñón contraído secundario, nefrosis dependiente de esteroides y resistente a esteroides, síndrome de Goodpasture;

20 enfermedades y trastornos relacionados con el SNC, incluyendo:

enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de adhesión incluyendo CJD y nvCJD, amiloidosis, y otros síndromes desmielinizantes, aterosclerosis cerebral y vasculitis, arteritis temporal, 25 miastenia grave, dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico), incluyendo post-operatorio, dolor visceral, cefalea,

migraña, neuralgia (incluyendo trigeminal), dolor facial atípico, dolor de articulaciones y de huesos, dolor procedente de cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático, incluyendo neuropatías diabéticas, post-herpéticas, y asociadas a VIH, neurosarcoidosis, lesiones cerebrales, enfermedades cerebrovasculares y sus consecuencias, enfermedad de Parkinson, degeneración corticobasal, enfermedad de neuronas motoras, demencia, incluyendo ALS (esclerosis lateral amiotrófica), esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, apoplejía, post-apoplejía, post-lesión cerebral traumática, y enfermedad cerebrovascular de vasos pequeños, demencias, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y Parkinson relacionado con el cromosoma 17, demencias frontotemporales, incluyendo enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Huntington, degeneración talámica, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia, y psicosis de Korsakoff; dentro del significado de la definición, también se consideran trastornos del SNC y las complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios, algesia, infarto cerebral, ataque, isquemia cerebral, lesión de cabeza, lesión de la médula espinal, atrofia muscular mielopática, síndrome de Shy-Drager, síndrome de Reye, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hidrocefalo de presión normal, panencefalitis esclerosante, demencia de tipo lóbulo frontal, poliomiелitis anterior aguda (poliomiелitis), neurosis por poliomiелitis, encefalitis vírica, encefalomiелitis alérgica, encefalopatías epilépticas, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Kuru, encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las

vacas locas), encefalopatía espongiforme ovina, epilepsia, angiopatía amiloide cerebral, depresión, manía, psicosis maniaca-depresiva, ataxia cerebelosa hereditaria, neuropatía periférica, síndrome de Nasu-Hakola, enfermedad de Machado-Joseph;

5 enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunológicos, incluyendo:

inflamación general (de los conductos ocular, nasal, pulmonar y gastrointestinal), mastocitosis/trastornos de mastocitos (cutáneo, sistémico, síndrome de activación de mastocitos, y enfermedades pediátricas mastocíticas),
 10 mastitis (glándula mamaria), vaginitis, vasculitis (por ejemplo, necrotizante, cutánea, y vasculitis de hipersensibilidad), granulomatosis de Wegener, miositis (incluyendo poliinositis, dermatomiositis), enfermedades relacionadas con basófilos, incluyendo leucemia basofílica y leucocitosis basofílica, enfermedades relacionadas con
 15 eosinófilos tales como síndrome de Churg-Strauss, granuloma eosinofílico, lupus eritematoso (tal como lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo subagudo, y lupus eritematoso discoide), tiroiditis crónica, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, diabetes tipo I, complicaciones que surgen de diabetes mellitus, otros
 20 trastornos inmunitarios, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, enfermedad de Addison, síndrome antifosfolipídico, enfermedad de inmunodeficiencia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, síndromes paraneoplásicos, y otros trastornos autoinmunitarios, incremento de la fiebre,
 25 miositis, enfermedades nerviosas seleccionadas de miositis múltiple, bursitis, síndrome de Evans, enfermedades

mediadas por leucotrieno B4, hipoparatiroidismo idiopático, lupus con síndrome nefrótico, inmunosupresión; enfermedades y trastornos cardiovasculares, incluyendo: insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, enfermedades isquémicas del corazón, todo tipo de arritmias auriculares y ventriculares, hipertensión, trauma cerebral, enfermedad vascular oclusiva, apoplejía, trastorno cerebrovascular, aterosclerosis, restenosis, que afectan a la coronaria y periférica es la circulación, pericarditis, miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias, incluyendo sarcoide miocárdico, endocarditis, valvulitis, y aortitis, incluyendo infecciosa (por ejemplo sifilítica), enfermedades vasculares hipertensivas, enfermedades vasculares periféricas, y aterosclerosis, vasculitis, trastornos de las venas próximas y periféricas, incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas, aneurisma aórtico, periarteritis nudosa, fibrosis cardíaca, infarto post-miocárdico, cardiomiopatía idiopática; angioplastia; enfermedades y trastornos oncológicos, incluyendo: cánceres comunes (próstata, mama, pulmón, ovárico, pancreático, intestino y colon, abdomen, estómago (y cualesquiera otros cánceres del sistema digestivo), hepático, de páncreas, peritoneo, glándulas endocrinas (suprarrenales, paratiroide, pituitaria, testículos, ovario, timo, tiroide), ojo, cabeza, cuello, sistema nervioso (central y periférico), sistema linfático, sangre, pélvico, de la piel, óseo, de tejidos blandos, bazo, torácico, urogenital, y tumores cerebrales), cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de

páncreas, neuroblastoma, neoplasias que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin, linfoma de linfocitos B, linfoma folicular, enfermedad metastásica y recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos, así como hipergammaglobulinemia, enfermedades, trastornos y/o afecciones linfoproliferativas, paraproteinemias, púrpura (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática), macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de Gaucher, histiocitosis, retinoblastoma y cualquier otra enfermedad hiperproliferativa, sarcomas, caquexia, crecimiento tumoral, invasión tumoral, metástasis, linfomas relacionados con SIDA, enfermedades inmunoproliferativas malignas, mieloma múltiple y neoplasmas de células plasmáticas malignos, leucemia linfoide, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular especificado, leucemia de tipo celular no especificado, otros neoplasmas y neoplasmas malignos no especificados de linfoide, hematopoyético y tejidos relacionados, por ejemplo linfoma de células grandes difuso, linfoma de linfocitos T o linfoma de linfocitos T cutáneo). El cáncer mieloide incluye, por ejemplo, leucemia mieloide aguda o crónica, queratoleucoma y otras enfermedades y trastornos, incluyendo: dolor, migraña, trastornos del sueño, fiebre, septicemia, púrpura trombocitopénica idiopática, adhesiones postoperatorias, sofoco, lesión isquémica/reperfusión en el corazón, cerebro, extremidades periféricas, infección bacteriana, infección vírica, infección fúngica, trombosis, choque endotóxico, choque séptico, regulación térmica

incluyendo fiebre, enfermedad de Raynaud, gangrena, enfermedades que requieren terapia anticoagulación, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos de secreción de moco, hipotensión pulmonar, contracción de músculos lisos inducida por prostanoides asociada con dismenorrea y parto prematuro, parto prematuro, lesión por reperfusión, quemadura, lesión térmica, hemorragia o choque traumático, dolor menstrual, calambre menstrual, dismenorrea, periodontitis, enfermedad infecciosa por rikettsia, enfermedad protozoaria, enfermedad de reproducción, dolor de dientes, dolor tras extracción de diente, herpes zóster, herpes simple, fibrosis retroperitoneal, diversas lesiones por radiación, y similares.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de la enfermedad, o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz esta dentro de la pericia en la técnica.

La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención puede variar dentro de amplios límites, y se puede determinar de manera conocida en la técnica. Tal dosis se puede ajustar a los requisitos individuales en cada caso particular, incluyendo el compuesto específico que se esté administrando, la vía de administración, la condición que se esté tratando, así como el paciente que se esté tratando.

Los ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de compuestos suficientemente básicos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) son sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables como ácido clorhídrico,

bromhídrico, sulfúrico y fosfórico; o sales de ácidos orgánicos como ácido metanosulfónico, p-toluenosulfónico, láctico, acético, trifluoroacético, cítrico, succínico, fumárico, maleico y salicílico. Además, un compuesto suficientemente ácido de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) puede formar sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio; sales de amonio; o sales de bases orgánicas, por ejemplo sales de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, hidróxido de colina, meglumina, piperidina, morfolina, tris-(2-hidroxietil)amina, lisina o arginina; todas las cuales son también ejemplos adicionales de sales de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id). Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) se pueden solvatar, especialmente hidratar. La hidratación puede producirse durante el proceso de producción o como consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) inicialmente libres de agua. Los solvatos y/o hidratos pueden estar presentes, por ejemplo, en forma sólida o líquida.

Se debería apreciar que ciertos compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) pueden tener formas tautómeras, de las cuales sólo una se puede mencionar o representar específicamente en la siguiente descripción, isómeros geométricos diferentes (que habitualmente se representan como isómeros cis/trans o más generalmente como isómeros (E) y (Z)) o diferentes isómeros ópticos como resultado de uno o más átomos de carbono quirales (que se nombran habitualmente con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o R/S). Todas estas formas tautómeras, isómeros geométricos o isómeros ópticos (así como racematos y diastereómeros) y

formas polimorfas están incluidas en la invención. Puesto que los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) pueden contener átomos de carbono asimétricos, pueden estar presentes como compuestos aquirales, mezclas de diastereómeros, mezclas de enantiómeros, o como compuestos ópticamente puros. La presente invención comprende tanto todos los enantiómeros puros como todos los diastereómeros puros, y también sus mezclas en cualquier relación de mezclamiento.

Según una realización adicional de la presente invención, uno o más átomos de hidrógeno de los compuestos de la presente invención se pueden sustituir por deuterio. La modificación con deuterio mejora las propiedades metabólicas de un fármaco, con poco o ningún cambio en su farmacología intrínseca. La sustitución con deuterio en posiciones moleculares específicas mejora la estabilidad metabólica, reduce la formación de metabolitos tóxicos, y/o incrementa la formación de metabolitos activos deseados. En consecuencia, la presente invención también engloba los compuestos parcial y completamente deuterados de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic). El término hidrógeno también engloba deuterio.

El uso terapéutico de compuestos según la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id), sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos, respectivamente, así como las formulaciones y composiciones farmacéuticas también están dentro del alcance de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) como ingrediente activo y, opcionalmente, sustancias vehículo y/o adyuvantes.

La presente invención también se refiere a profármacos que están compuestos de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) y al menos un grupo protector farmacológicamente aceptable que se escindirá en condiciones fisiológicas, tal como un grupo alcoxi, arilalquiloxi, acilo, aciloximetilo (por ejemplo pivaloiloximetilo), un grupo 2-alkuil-, 2-aril- o 2-arilalquil-oxicarbonil-2-alkuiliden etilo o un grupo aciloxi como se define aquí, por ejemplo etoxi, benciloxi, acetilo o acetiloxi, o, especialmente para un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), que posee un grupo hidroxil (-OH): un sulfato, un fosfato (-OPO₃ u -OCH₂OPO₃) o un éster de un aminoácido. Se prefieren especialmente los profármacos del grupo hidroxil de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id).

Como se usa aquí, la expresión éster farmacéuticamente aceptable se refiere especialmente a ésteres que se hidrolizan in vivo, e incluye aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto progenitor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Preferiblemente, la presente invención también se refiere a un profármaco, un éster biohidrolizable, una amida biohidrolizable, un polimorfo, tautómero, estereoisómero, metabolito, N-óxido, carbamato

biohidrolizable, éter biohidrolizable, derivado fisiológicamente funcional, atropisómero, o precursor hidrolizable in vivo, diastereómero o mezcla de diastereómeros, forma químicamente protegida, reactivo de afinidad, complejo, quelato y un estereoisómero de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id).

Como se mencionó anteriormente, los agentes terapéuticamente útiles que contienen compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), sus solvatos, sales o formulaciones también están comprendidos en el alcance de la presente invención. En general, los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) se administrarán usando los modos conocidos y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o en combinación con cualquier otro agente terapéutico.

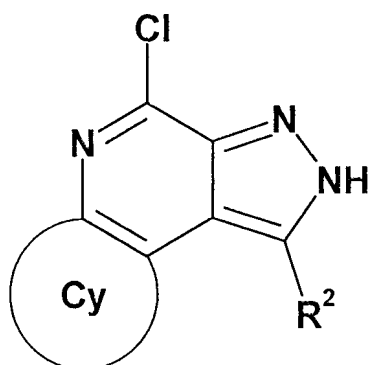
Para la administración oral, tales agentes terapéuticamente útiles se pueden administrar mediante una de las siguientes vías: oral, por ejemplo como comprimidos, grageas, comprimidos revestidos, pastillas, semisólidos, cápsulas blandas o duras, por ejemplo cápsulas de gelatina blandas y duras, disoluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes acuosos u oleosos, parenteral, incluyendo inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, por ejemplo como una disolución o suspensión inyectable, rectal, como supositorios, mediante inhalación o insuflamiento, por ejemplo como una formulación en polvo, como microcristales o como una pulverización (por ejemplo aerosol líquido), transdérmica, por ejemplo vía un sistema de suministro transdérmico (TDS), tal como un emplastro que contiene el ingrediente activo, o intranasal. Para la producción de tales comprimidos, pastillas, semisólidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas duras, por ejemplo de

- 125 -

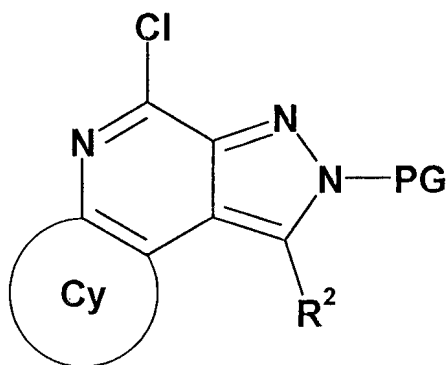
gelatina, el producto terapéuticamente útil se puede mezclar con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, como lo son por ejemplo lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o sus derivados, talco, ácido estearínico o sus sales, leche desnatada seca, y similares. Para la producción de cápsulas blandas, se pueden usar excipientes como lo son, por ejemplo, aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa, polioles. Para la producción de disoluciones, emulsiones o suspensiones líquidas o jarabes, se pueden usar como excipientes, por ejemplo, agua, alcoholes, disolución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, lípidos, fosfolípidos, ciclodextrinas, aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos. Se prefieren especialmente lípidos, y son más preferidos los fosfolípidos (preferiblemente de origen natural; especialmente preferidos con un tamaño de partículas entre 300 y 350 nm), preferiblemente en disolución salina tamponada con fosfato (pH = 7 a 8, preferiblemente 7,4). Para los supositorios, se pueden usar excipientes como lo son, por ejemplo, aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa y polioles. Para las formulaciones en aerosol, se pueden usar gases comprimidos adecuados para este fin, como lo son por ejemplo oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. Los agentes farmacéuticamente útiles también pueden contener aditivos para la conservación, estabilización, por ejemplo estabilizantes de la radiación UV, emulsionantes, edulcorante, aromatizantes, sales para cambiar la presión osmótica, tampones, aditivos de revestimiento y antioxidantes.

En general, en el caso de la administración oral o parenteral a seres humanos adultos que pesan aproximadamente 80 kg, debería ser apropiada una dosis diaria de alrededor de 10 mg a alrededor de 10.000 mg, preferiblemente de alrededor de 20 mg a alrededor de 1.000 mg, aunque el límite superior se puede superar cuando se indique. La dosis diaria se puede administrar como una única dosis o en dosis divididas, o, para administración parenteral, se puede dar como infusión continua o inyección subcutánea.

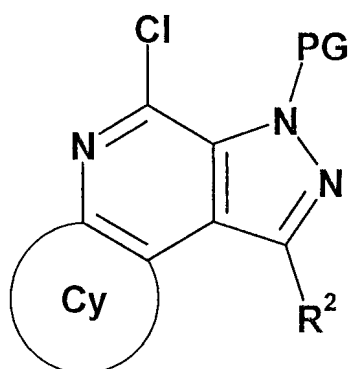
La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (II), (IIIa) y/o (IIIb) en las que R^2 y Cy son como se definen anteriormente, y PG es un grupo protector.



(II)



(IIIa)



(IIIb)

Los grupos protectores son conocidos por una persona experta en la técnica, y se describen, por ejemplo, en P. J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994 y en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999.

Preferiblemente, PG es un grupo 4-metoxibencilo o un grupo carboxibencilo (Cbz o Z); de forma especialmente preferible, PG es un grupo 4-metoxibencilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula (II) son:

4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 8-bromo-4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 6-cloro-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina; 6-cloro-2-metoxi-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina; 4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c][1,7]naftiridina; 4-cloro-7,8-dietoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo; 4-cloro-9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-

c]quinolina; 5-cloro-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridina; 4-cloro-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo; 4-cloro-6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo; 4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-ol; 4-cloro-8-fluoro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-8-yodo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7-fluoro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-9-fluoro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina.

Los compuestos preferidos de las fórmulas (IIIa) y (IIIb) son:

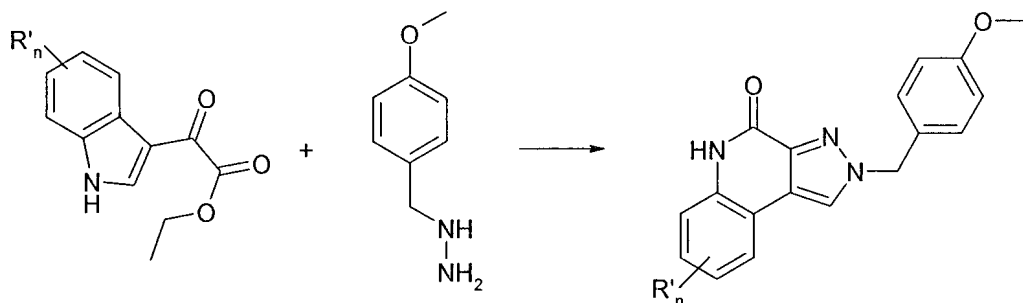
- 10 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 6-cloro-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina; 6-cloro-2-metoxi-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-
- 15 c][1,5]naftiridina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c][1,7]naftiridina; 4-cloro-7,8-dietoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
- 20 c]quinolina; 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo; 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-
- 25 c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 5-cloro-7-(4-metoxibencil)-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-

carbonitrilo; 4-cloro-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-ol; 4-cloro-8-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-8-yodo-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-9-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina.

SÍNTESIS GENERAL

Las siguientes rutas se pueden usar para proporcionar intermediarios de cloruro. Los intermediarios de cloruro se pueden usar entonces en una reacción de aminación con diversas aminas y en una desprotección subsiguiente para proporcionar los productos finales.

ruta A



Se hizo reaccionar ester etílico del ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético (o alternativamente el éster metílico) is con hidroccloruro de (4-metoxibencil)-hidrazina. Esto da como resultado la formación de 2-(4-metoxi-bencil)-2,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ona.

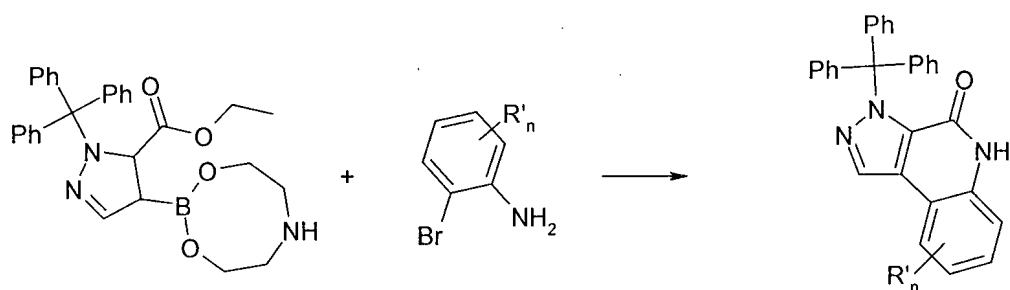
De la misma manera, usando hidrato de hidrazina o hidroccloruro de hidrazina, se pudieron sintetizar los triciclos correspondiente no protegidos.

Los restos R' corresponden, por ejemplo, a restos R^6 , R^7 , R^8 y/o R^9 de fórmula (Ia), y n puede ser 0, 1, 2, 3 ó 4.

RUTA B - vía acoplamiento de Suzuki

RUTA B1

5

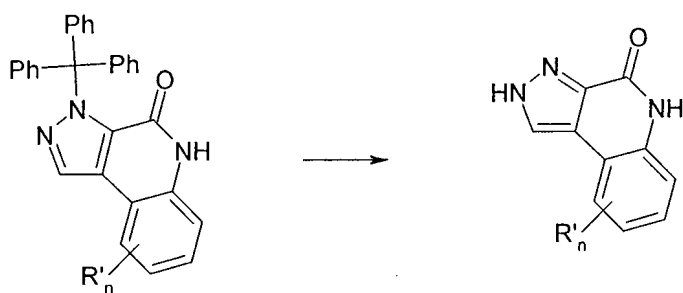


10

Se acopló ester etílico del ácido 4-[1,3,6,2]dioxazaborocan-2-il-2-tritil-2H-pirazol-3-carboxílico en condiciones de Suzuki con 2-bromo-fenilamina para proporcionar la 2,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ona.

15

RUTA B2



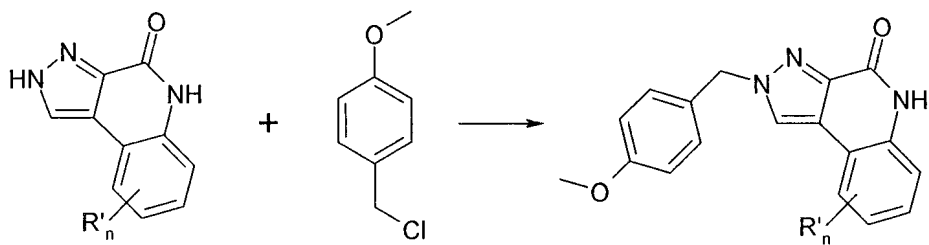
20

El grupo protector de tritilo débil se eliminó en condiciones ácidas y se substituyó en la Etapa B3.

25

RUTA B3

5



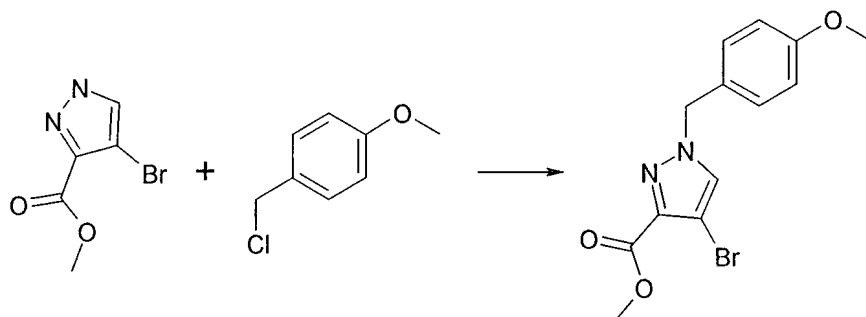
Se hizo reaccionar 2,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ona con cloruro de para-metoxibencilo. Esto da como resultado la formación de 2-(4-metoxi-bencil)-2,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ona.

10

RUTA C - vía acoplamiento de Suzuki

RUTA C1

15



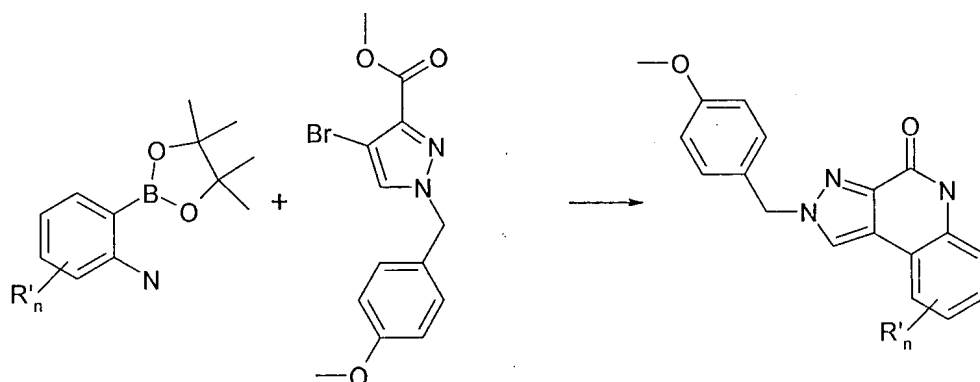
20

Protección del bloque de construcción de pirazol usando cloruro de para-metoxibencilo.

RUTA C2

25

5



10

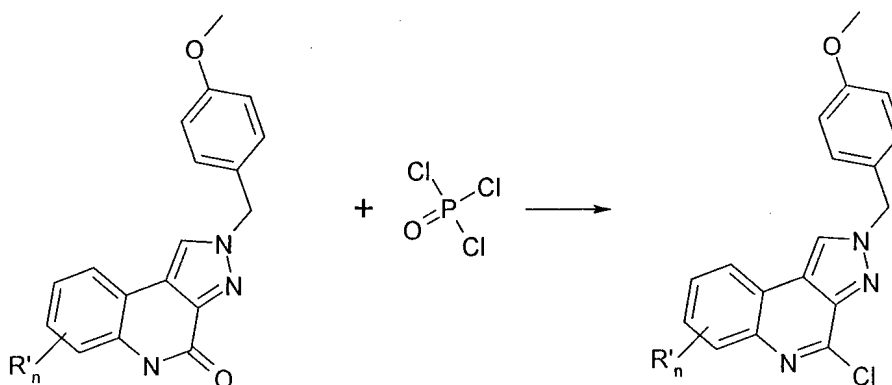
El pirazol protegido se acopló en condiciones de Suzuki con boronato de 2-amino-fenilo para proporcionar 2-(4-metoxi-benci)-2,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ona.

CLORACIÓN:

15

Las amidas proporcionadas, usando por ejemplo las rutas anteriores, se pueden usar en una etapa de cloración:

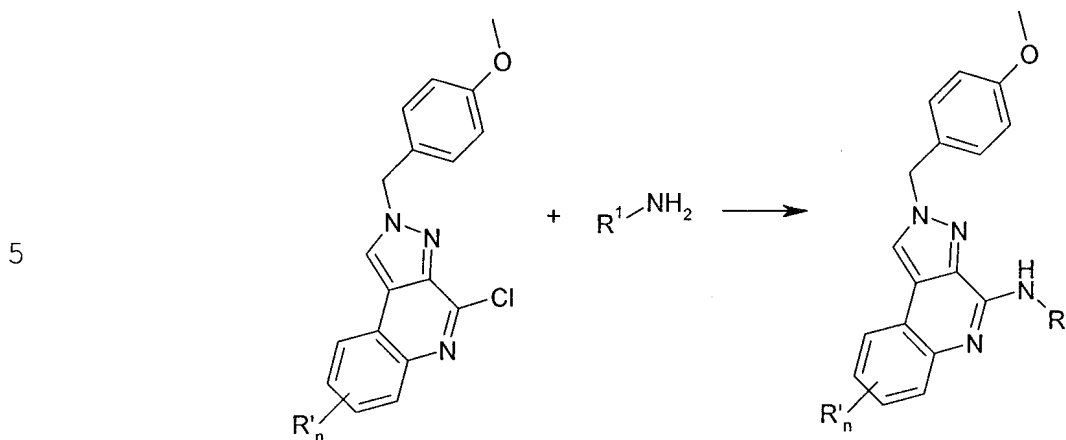
20



25

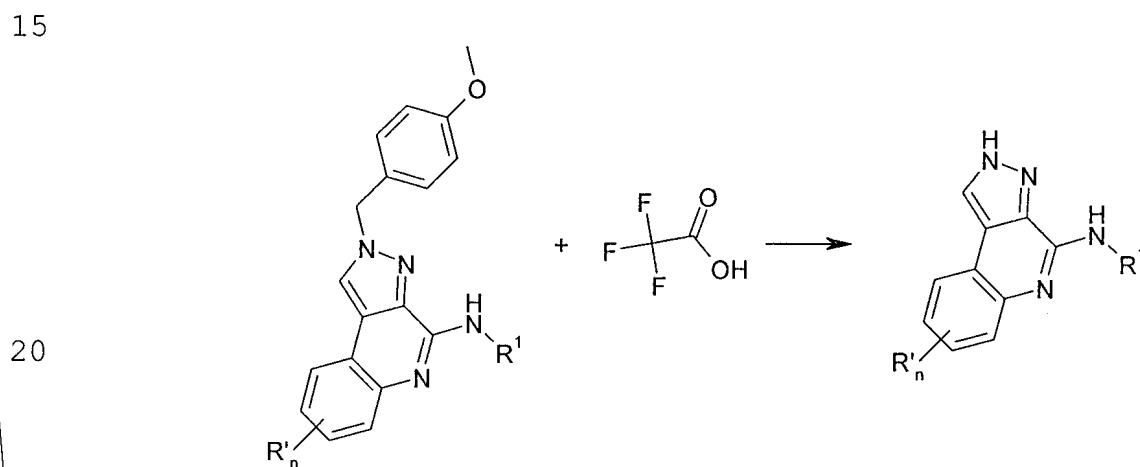
Se suspendió 2-(4-metoxi-bencil)-2,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ona en POCl3. La mezcla de reacción se calentó, dando como resultado la formación de 4-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina.

Aminación:



10 Se hizo reaccionar 4-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina con la amina correspondiente para dar como resultado la formación del producto final protegido.

Deprotección:



25 En una etapa final, el grupo protector para-metoxi-bencilo se eliminó con TFA para proporcionar el producto final para la caracterización biológica.

EJEMPLOS

Materiales y Métodos

ENSAYOS BIOLÓGICOS - Ensayos de proteína cinasas

5 ENSAYO DE SYK

En el ensayo OMNIA® KINASE ASSAY de Invitrogen Corporation (Carlsbad), se determinó el efecto de la invención de un compuesto sobre la fosforilación midiendo la intensidad de fluorescencia de un fluoróforo potenciado por quelación denominado SOX. Con la fosforilación del péptido por la cinasa de interés, Mg²⁺ se quela para formar un puente entre el resto de SOX y el grupo fosfato que se transfiere a la tirosina específica en el péptido. La intensidad de fluorescencia es directamente proporcional a la cantidad de fosforilación del péptido.

A los pocillos de una placa de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Frickenhausen) se añadieron (i) el compuesto bajo ensayo en 5% de DMSO/agua destilada (2 µl), (ii) 16 µl de la mezcla maestra que contiene ATP, DTT, tampón de reacción de cinasa, Omina Peptide Substrate Tyr 7, dando como resultado una concentración final de 1 mM de ATP, 0,2 mM de DTT y 10 µM de sustrato peptídico.

La mezcla maestra y la placa de ensayo se incubaron hasta la temperatura de reacción antes de la medición (30°C). La reacción se inició con la adición de (iii) 2 µl de SYK cinasa 4 µg/ml (Invitrogen, Carlsbad). Durante la medición, se recogieron lecturas de la intensidad de fluorescencia usando un TECAN M1000 a una longitud de onda de λ_{ex} 360/ λ_{em} 485 cada 30 s durante 30 minutos. La velocidad de la reacción se representa gráficamente frente

a la concentración de inhibidor para determinar la IC50 usando XLFit 5.0 (IDBS, Guildford) para el ajuste a una curva sigmoideal de respuesta frente a la dosis, y los valores de Ki aparente se calcularon a partir de la IC50 usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y.; Prusoff, W. H. Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

La dependencia de ATP se determinó según Lai C-J-, Wu JC A Simple Kinetic Method for Rapid Mechanistic Analysis of Reversible Enzyme Inhibitors. Assays and Drug Dev. Technologies. 2003; 1(4):527-535. Para demostrar un efecto de competición de los compuestos de ensayo frente a ATP, se usó el compuesto de ensayo correspondiente a la concentración inhibidora del 50%. Se mantuvieron las condiciones de ensayo como se describen previamente. Las concentraciones de ATP usadas fueron 1000, 333, 100, 33,3, 10, 3,3, 1 μ M.

ENSAYO DE LRRK2 - LRRK2 G2019S

En el ensayo de LanthaScreen™ Eu Kinase Binding Assay de Invitrogen Corporation (Carlsbad), se determinó el efecto de la invención de un compuesto sobre la fosforilación midiendo la relación de emisión de la intensidad de fluorescencia basado en la unión y desplazamiento de una estructura de inhibidor de cinasa (trazador de cinasa) competitivo con ATP, marcado con Alexa Fluor® 647, patentado, a la cinasa de interés. La unión del trazador a la cinasa se detecta usando un anticuerpo anti-etiqueta marcado con europio, que se une a la cinasa de interés. La unión simultánea tanto del trazador como del anticuerpo a la cinasa da como resultado un grado elevado de FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) desde el fluoróforo dador de europio (Eu) al

fluoróforo aceptor de Alexa Fluor® 647 en el trazador de cinasa. La unión de un inhibidor a la cinasa compite con la unión con el trazador, dando como resultado una pérdida de FRET. La relación de intensidad de fluorescencia es directamente proporcional a la cantidad de fosforilación peptídica.

A los pocillos de una placa de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Frickenhausen) se añadieron (i) el compuesto bajo ensayo en 5% de DMSO/agua destilada (5 µl), (ii) 5 µl de la mezcla de anticuerpo de cinasa, dando como resultado una concentración final de 5 nM de LRRK2 o sus mutantes, 2 nM de anticuerpo anti-GST marcado con EU en 1x tampón A de cinasa. La reacción se inició con la adición de (iii) 5 µl, dando como resultado una concentración final de 10 nM de trazador 236. La placa de ensayo se incubó a RT durante 1 h, y se recogieron las lecturas de la intensidad de fluorescencia usando un TECAN M1000 a dos longitudes de onda de λ_{ex} 340/ λ_{em} 615 nm y λ_{ex} 340/ λ_{em} 665 nm con un tiempo de demora de 100 µs y un tiempo de integración de 200 µs después de 60 minutos. La relación de emisión se calculó dividiendo la emisión de aceptor/trazador (665 nM) entre la emisión de anticuerpo/donante (615 nM). La concentración de inhibidor se representó gráficamente frente a la relación de emisión para determinar la IC50 usando XLFit 5.0 (IDBS, Guildford) para el ajuste a una curva sigmoideal de respuesta frente a la dosis, con una pendiente variable.

ENSAYO DE MYLK

En el ensayo de LanthaScreen™ Eu Kinase Binding Assay de Invitrogen Corporation (Carlsbad), se determinó el

efecto de la invención de un compuesto sobre la fosforilación midiendo la relación de emisión de la intensidad de fluorescencia basado en la unión y desplazamiento de una estructura de inhibidor de cinasa (trazador de cinasa) competitivo con ATP, marcado con Alexa Fluor® 647, patentado, a la cinasa de interés como se describe anteriormente.

A los pocillos de una placa de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Frickenhausen) se añadieron (i) el compuesto bajo ensayo en 5% de DMSO/agua destilada (5 µl), (ii) 5 µl de la mezcla de anticuerpo de cinasa, dando como resultado una concentración final de 5 nM de MYLK, 2 nM de anticuerpo anti-GST marcado con EU en 1x tampón A de cinasa. La reacción se inició con la adición de (iii) 5 µl, dando como resultado una concentración final de 30 nM de trazador 236. La placa de ensayo se incubó a RT durante 1 h, y se recogieron las lecturas de la intensidad de fluorescencia usando un TECAN M1000 a dos longitudes de onda de λ_{exc} 340/ λ_{em} 615 nm y λ_{exc} 340/ λ_{em} 665 nm con un tiempo de demora de 100 µs y un tiempo de integración de 200 µs después de 60 minutos. La relación de emisión se calculó dividiendo la emisión de aceptor/trazador (665 nM) entre la emisión de anticuerpo/donante (615 nM). La concentración de inhibidor se representó gráficamente frente a la relación de emisión para determinar la IC50 usando XLFit 5.0 (IDBS, Guildford) para el ajuste a una curva sigmoidal de respuesta frente a la dosis, con una pendiente variable.

ENSAYOS BIOLÓGICOS - Ensayo celular

Ensayo de LAD2

140

La inhibición de Syk también se puede determinar examinando la liberación de histamina in vitro mediada por IgE usando mastocitos de tejido conjuntivo humano o en mastocitos de LAD2 (Leuk Res. agosto de 2003, 27(8):677-82). Los mastocitos de tejido conjuntivo humano (HCTMCs) se obtienen usando la metodología perfilada en la patente U.S. n° 5.360.720, por ejemplo. De forma breve, los HCTMCs se liberan enzimáticamente de tejidos conjuntivos humanos y después se enriquecen parcialmente mediante centrifugación de densidad sobre una almohadilla de PERCOLL(R). Del pelete resultante se obtiene una suspensión celular monodispersa, y estas células se usan para el ensayo de liberación de histamina. Las células se exponen a fármaco o a control antes de la estimulación con anti-IgE humana, que dispara la desgranulación de mastocitos y la liberación de histamina al sobrenadante. La histamina se mide entonces en el sobrenadante mediante EIA (Beckman Coulter), RIA (Beckman Coulter), u otro método conocido por el experto en la técnica. Una disminución en la liberación de histamina de células tratadas con fármaco indica que el compuesto tiene potencial para investigación posterior.

La estirpe celular de mastocitos LAD2 se usa en gran medida de la misma manera, con la excepción de que las células se sensibilizan pasivamente con mieloma de IgE humano antes de la estimulación con anti-IgE humana para reticular IgE unida a receptor y disparar la desgranulación.

PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS

CROMATOGRAFÍA

cul

La verificación de los compuestos vía HPLC analítica-MS se realizó tras la purificación usando la siguiente instrumentación, columna y método:

5 Método analítico para determinar la pureza de los compuestos

Instrumentación:

Agilent MSD 1100

Métodos analíticos:

Disolventes:

10 A: acetonitrilo

B: H2O

C: HCOOH al 2% en acetonitrilo

D: NEt3 al 0,1% en acetonitrilo

15 Se usaron los siguientes métodos analíticos:

Método A

Columna SunFire C18 de Waters 2,1x50mm tamaño de partículas 2,5 µm, termostatizada a 40°

Gradiente:

20

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6
2,5	10	5	0	0,6
4	10	5	0	0,6
4,5	90	5	0	0,6
25 6	90	5	0	0,6

Tiempo de parada a 7 min

242

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
Fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

Método B

- 5
- Columna ODS-AQ de YMC 4,0x50 mm tamaño de partículas 2,5 µm, termostatizada a RT
Gradiente:

10

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	1,3
2,5	10	5	0	1,3
4	10	5	0	1,3
4,5	90	5	0	1,3
6	90	5	0	1,3

15

Tiempo de parada a 7 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
Fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

Método C

- 20
- Columna ODS-AQ de YMC 2,1x50 mm tamaño de partículas 3 µm, termostatizada a 40°C
Gradiente:

25

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6
2,5	10	5	0	0,6
4	10	5	0	0,6

243

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
4,5	90	5	0	0,6
6	90	5	0	0,6

5 Tiempo de parada a 7 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 and 254 nm

Method D

10 Columna ODS-AQ de YMC 2,1x50 mm tamaño de partículas 3 µm,
incl. GuardCol 2,1x10 mm, tamaño de partículas 3 µm
termostatizada a 40°C
Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6
10,0	10	5	0	0,6
13,0	10	5	0	0,6
14,0	90	5	0	0,6

15

20 Tiempo de parada a 15 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

Method E

25 Columna ODS-AQ de YMC 2,1x50 mm tamaño de partículas 3 µm,
termostatizada a 40°C
Gradiente:

144

5

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6
5,0	10	5	0	0,6
7,0	10	5	0	0,6
8,0	90	5	0	0,6

Tiempo de parada a 10 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

10

Method F
Columna SunFire C18 de Waters 2,1x50 mm tamaño de partículas 2,5 µm, termostatizada a 40°C
Gradiente:

15

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	1,2
7,0	10	5	0	1,2
8,5	10	5	0	1,2
9,0	90	5	0	1,2
11,0	90	5	0	1,2

20

Tiempo de parada a 12 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

25

Method G

Columna YMC C8 OS 4,0x50 mm tamaño de partículas 4 µm,
termostatizada a 40°

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	1,5
2,5	10	5	0	1,5
4,0	10	5	0	1,5
4,5	90	5	0	1,5
6,0	90	5	0	1,5

Tiempo de parada a 6 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

Method H

Columna Waters XBridge C18 2,1x50 mm tamaño de partículas
2,5 µm, termostatizada a 40°

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,55
2,5	10	5	0	0,55
4,0	10	5	0	0,55
4,5	90	5	0	0,55
6,0	90	5	0	0,55

Tiempo de parada a 6 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

Method I

Columna Waters XBridge C18 2,1x50 mm tamaño de partículas
2,5 µm, termostatizada a 40°

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	0	5	0,55
2,5	10	0	5	0,55
4,0	10	0	5	0,55
4,5	90	0	5	0,55
6,0	90	0	5	0,55

Tiempo de parada a 6 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

Method J

Columna Waters SunFire C18 2,1x50 mm tamaño de partículas
2,5 µm, termostatizada a 40°C

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6
10	10	5	0	0,6
13	10	5	0	0,6
14	90	5	0	0,6

142

Tiempo de parada a 15 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
Fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

5

Method K

Columna YMC ODS-AQ 2,1x50 mm, tamaño de partículas 3 µm,
incl. GuardCol 2,1x10 mm, tamaño de partículas 3 µm
termostatizada a 40°C
Gradiente:

10

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	99	5	0	0,6
2,5	10	5	0	0,6
4	10	5	0	0,6
4,5	99	5	0	0,6
6	99	5	0	0,6

15

Tiempo de parada a 7 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
Fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

20

Method L

Columna YMC TriArt C18 2,0x50 mm, 1,9 µm, #TA12SP90502WT
termostatizada a 40°C
Gradiente:

25

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,45

40

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0,5	90	5	0	0,45
4,5	10	5	0	0,45
5,5	10	5	0	0,45
5,6	90	5	0	0,45

5

Tiempo de parada a 10 min
MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800
Fragmentación de gradiente: 50 a 125V
UV: detección a 220 y 254 nm

10

Purificación y caracterización:

Los productos de la reacción brutos resultantes se purificaron en un proceso automático usando una HPLC semipreparativa-MS con un muestreo accionado por masa del pico deseado:

15

Purificación vía HPLC semipreparativa-MS

Instrumentación:

2x Varian PrepStar SD-1
1x Dionex P580 Pump 1 Channel (MakeUP I)
1x Dionex AXP-MS (MakeUP II)
1x Dionex MSQ
1x Dionex UVD 340V - Prep Flow Cell
Manipulador de líquidos Gilson 215

20

Columna:

SunFire Prep C18 OBD 5 µm 19 x 50 mm

Método:

Caudal: 30 ml/min.
Disolvente A: metanol, ácido acético al 0,3%

25

uq

Disolvente B: agua, ácido acético al 0,3%

Programa para el gradiente:

Tiempo (min)	Disolv. A	Disolv. B
0,0	30,00	70,00
10,0	100,00	0,00
14,0	100,00	0,00
14,4	30,00	70,00
16,4	30,00	70,00

Detección:

UV 254 nm, detector de espectrómetro de masas (API-ES, positivo)

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Cuando la preparación de los materiales de partida no se describe, estos están comercialmente disponibles, son conocidos en la bibliografía, o se obtienen fácilmente por los expertos en la técnica usando procedimientos estándar. Cuando se señala que los compuestos se prepararon análogamente a ejemplos o intermedios previos, se apreciará por la persona experta que el tiempo de reacción, número de equivalentes de reactivos y la temperatura se pueden modificar para cada reacción específica, y que puede ser necesario o deseable emplear diferentes técnicas de tratamiento o purificación. Cuando las reacciones se llevan a cabo usando irradiación de microondas, el microondas usado es un Initiator 60 suministrado por Biotage. La potencia real suministrada varía durante el transcurso de la reacción a fin de mantener una temperatura constante.

Abreviaturas

150

- 148 -

DCM = Diclorometano

DMF = N,N-Dimetilformamida

THF = Tetrahidrofurano

MeOH = Metanol

TFA = Ácido trifluoroacético

5 TEA = Trietilamina

Bis(trimetilsilil)amiduro de litio

rm = Mezcla de reacción

rt = Temperatura ambiente

AcOH = Ácido acético

MeCN = Acetonitrilo

10 EtOH = Etanol

EtOAc = Acetato de etilo

LCMS = Cromatografía de líquidos de alta presión
dirigida por espectrometría de masas

UV = Ultravioleta

DMSO = Dimetilsulfóxido

15

INTERMEDIOS

RUTA A:

Intermedio #1:

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

20

Se suspendió éster etílico del ácido (1H-indol-3-il)-
oxo-acético (10 mmol) en EtOH (25 ml) y HOAc (3 ml). Se
añadió el hidrocloreuro de 4-metoxi-bencil hidrazina (11,5
mmol). La mezcla se puso a reflujo durante 24h, después se
agitó durante 16 h a rt. La reacción se monitorizó mediante
LCMS. La mezcla se concentró, se resuspendió en EtOH (10
25 ml). El producto sólido se recogió mediante filtración, se
lavó con EtOH y Et₂O. El filtrado se concentró y se
repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó

131

- 149 -

(Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material fue suficientemente puro para reacciones posteriores.

5 Se suspendió 2-(4-metoxi-bencil)-2,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ona (4,4 mmol) en POCl₃. La mezcla se calentó hasta 100°C. Después de 0,5 h, la LCMS mostró la terminación de la reacción. La mezcla se enfrió hasta rt, y se agitó toda la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad, se enfrió hasta 0°C, y se paralizó con hielo/agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

10 El producto se usó sin purificación adicional.

Intermedio #2

8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

15 Se suspendió éster etílico del ácido 5-bromo-(1H-indol-3-il)-oxo-acético (10 mmol) en EtOH (25 ml) y HOAc (3 ml). Se añadió el hidrocloreuro de metoxibencil hidrazina (11,5 mmol). La mezcla se puso a reflujo durante 24h, después se agitó durante 16 h a rt. La reacción se monitorizó mediante LCMS. La mezcla se concentró, se resuspendió en EtOH (10 ml). El producto sólido se recogió
20 mediante filtración, se lavó con EtOH y Et₂O. El filtrado se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material fue suficientemente puro para reacciones posteriores.

25 Se suspendió 8-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ona (4,4 mmol) en POCl₃. La mezcla se calentó hasta 100°C. Después de 0,5 h, la LCMS mostró la terminación de la reacción. La mezcla se enfrió

- 150 -

hasta rt, y se agitó toda la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad, se enfrió hasta 0°C, y se paralizó con hielo/agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

5 El producto se usó sin purificación adicional.

Intermedio #3

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

10 Se suspendió éster etílico del ácido 5-metoxi-(1H-Indol-3-il)-oxo-acético (10 mmol) en EtOH (25 ml) y HOAc (3 ml). Se añadió el hidrocloruro de metoxibencil hidrazina (11,5 mmol). La mezcla se puso a reflujo durante 24h, después se agitó durante 16 h a rt. La reacción se monitorizó mediante LCMS. La mezcla se concentró, se resuspendió en EtOH (10 ml). El producto sólido se recogió
15 mediante filtración, se lavó con EtOH y Et₂O. El filtrado se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material fue suficientemente puro para reacciones posteriores.

20 Se suspendió 8-metoxi-2-(4-metoxi-bencil)-2,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ona (4,4 mmol) en POCl₃. La mezcla se calentó hasta 100°C. Después de 0,5 h, la LCMS mostró la terminación de la reacción. La mezcla se enfrió hasta rt, y se agitó toda la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad, se enfrió hasta 0°C, y se paralizó con hielo/agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica
25 se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

El producto se usó sin purificación adicional.

Los siguientes intermedios se sintetizaron usando el método correspondiente descrito en la síntesis del Intermedio #1-#3

Intermedio #4:

5 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #5:

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #6:

10 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #7:

4-cloro-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #8:

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-ol

15 Intermedio #9:

4-cloro-8-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #10:

4-cloro-8-yodo-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

20 Intermedio #11:

4-cloro-7-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #12:

4-cloro-9-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

25

Ruta B

Intermedio #13:

6-cloro-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina

En una vasiija de microondas, 2-bromo-3-amino-piridina (3,14 mmol), éster etílico del ácido 4-[1,3,6,2]dioxazaborocan-2-il-2-tritil-2H-pirazol-3-carboxílico (1,1 eq), Pd(dppf)2Cl2xCH2CL2, [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) complejoado con diclorometano (0,314 mmol), se mezclaron juntos en carbonato de sodio acuoso 2M (1,5 ml) y DMF anhidra (10 ml).

La mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a 120°C.

Se añadió DCM y se filtró sobre tierra de diatomeas. Se añadió agua al filtrado y el material se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, y los disolventes se eliminaron a vacío. El sólido resultante se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El residuo de la reacción se disolvió en HCl 4M en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperature ambiente toda la noche. El precipitado resultante se filtró.

Una disolución del filtrado (7 mmol, 1 eq. en DMF (10 ml)) se añadió a una suspensión de NaH al 60% en aceite (3 eq.) en DMF anhidra (25 ml) a 0°C. Después de toda la adición, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó a rt durante 0,5 h y se añadió una disolución de cloruro de 4-metoxibencilo (PMB-Cl) (1,5 ml, 11 mmol, 1,5 eq.). Tras agitar a rt durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua (30 ml) y se extrajo con DCM.

La fase orgánica se lavó con agua, con salmuera, se secó y se concentró a vacío.

- 153 -

El residuo, producto bruto, se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (cloración).

Los siguientes intermedios se sintetizaron usando el método de síntesis correspondiente del Intermedio #8

Intermedio #14:

5 6-cloro-2-metoxi-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina

Intermedio #15:

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c][1,7]naftiridina

Intermedio #16:

10 4-cloro-7,8-dietoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #17:

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

15 Ruta C

Intermedio #18

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo

20 En una vasiija de microondas, ácido 2-amino-5-ciano-fenilborónico (3,14 mmol), éster metílico del ácido 4-bromo-1H-pirazol-3-carboxílico (1,1 eq), Pd(dppf)2Cl2xCH2CL2, [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) complejoado con diclorometano (0,314 mmol), se mezclaron juntos en carbonato de sodio acuoso 2M (1,5 ml) y DMF anhidra (10 ml).

25 La mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a 120°C.

- 154 -

Se añadió DCM y se filtró sobre tierra de diatomeas. Se añadió agua al filtrado y el material se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y los disolventes se eliminaron a vacío. El sólido resultante se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5 Una disolución del sólido (7 mmol, 1 eq. en DMF (10 ml)) se añadió a una suspensión de NaH al 60% en aceite (3 eq.) en DMF anhidra (25 ml) a 0°C. Después de toda la adición, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó a rt durante 0,5 h y se añadió una disolución de
10 cloruro de 4-metoxibencilo (PMB-Cl) (1,5 ml, 11 mmol, 1,5 eq.). Tras agitar a rt durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua (30 ml) y se extrajo con DCM.

La fase orgánica se lavó con agua, con salmuera, se secó y se concentró a vacío.

15 El residuo, producto bruto, se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (cloración).

Intermedio #19:

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #20:

20 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #21:

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina

Intermedio #22:

25 5-cloro-7-(4-metoxibencil)-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridina

Intermedio #23:

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina-7-carbonitrilo

Intermedio #24:

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

5

PRODUCTOS

Ejemplo # 1

Preparación de (2H-Pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-m-tolil-amina

10

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y m-toluidina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15

masa exacta: 274,1415 g/mol

20

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,56 min - masa encontrada: 275 (m/z+H)

Ejemplo # 2

Preparación de (2H-Pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina

25

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-(trifluorometil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de

158

- 156 -

microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 328,1052 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,48 min - masa encontrada: 329,4 (m/z+H)

Ejemplo # 3

Preparación de (2H-Pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4,5-trimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1637 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,55 min - masa encontrada: 351,4 (m/z+H)

Ejemplo # 4

Preparación de (1H-Indazol-5-il)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 300,1265 g/mol

HPLC-MS: método analítico E

tr: 3,34 min - masa encontrada: 301,4 (m/z+H)

Ejemplo # 5

Preparación de Fenil-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 260,1219 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,43 min - masa encontrada: 261,4 (m/z+H)

Ejemplo # 6

Preparación de (1H-Indazol-6-il)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 300,1265 g/mol

HPLC-MS: método analítico G

tr: 1,45 min - masa encontrada: 301,4 (m/z+H)

Ejemplo # 7

Preparación de (3-Cloro-fenil)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-cloroanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

261

- 159 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 294,0803 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

5 tr: 3,15 min - masa encontrada: 295,8 (m/z+H)

Ejemplo # 8

Preparación de (7-Metil-1H-indazol-5-il)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

10 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 7-metil-1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
15 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 314,146 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

20 tr: 1,93 min - masa encontrada: 315,4 (m/z+H)

Ejemplo # 9

Preparación de (2-Metoxi-etil)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metoxietan-1-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla

- 160 -

de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 242,1379 g/mol

HPLC-MS: método analítico G

tr: 0,99 min - masa encontrada: 243,3 (m/z+H)

10 Ejemplo # 10

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(7-metil-1H-indazol-5-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 7-metil-1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 344,1599 g/mol

HPLC-MS: método analítico F

tr: 3,88 min - masa encontrada: 345,4 (m/z+H)

25 Ejemplo # 11

Preparación de N-(tiofen-2-ilmetil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y tiofen-2-ilmetanamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 280,0939 g/mol

HPLC-MS: método analítico G

tr: 1,50 min - masa encontrada: 281,4 (m/z+H)

Ejemplo # 12

Preparación de (6-Metil-1H-indazol-5-il)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-metil-1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 314,146 g/mol

HPLC-MS: método analítico G

tr: 1,30 min - masa encontrada: 315,4 (m/z+H)

Ejemplo # 13

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
fenil-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y anilina (2 eq., 0,3 mmol) se
suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas
(2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla
de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó
sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA
10 (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y
se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 290,1359 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

15 tr: 1,824 min - masa encontrada: 291,1 (m/z+H)

Ejemplo # 14

Preparación de (2-Metoxi-etil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metoxietan-1-amina (2 eq., 0,3
mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de
microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
25 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

- 163 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 272,1518 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,80 min - masa encontrada: 273,4 (m/z+H)

5

Ejemplo # 15

Preparación de (2H-Indazol-6-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico G

tr: 1,51 min - masa encontrada: 331,4 (m/z+H)

20

Ejemplo # 16

Preparación de éster metílico del ácido 4-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-benzoico

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster metílico del ácido 4-amino-benzoico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

25

- 164 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

5

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 318,1298 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,18 min - masa encontrada: 319,4 (m/z+H)

Ejemplo # 17

10

Preparación de (1H-Benzoimidazol-5-il)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

15

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-benzo[d]imidazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

20

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 300,1265 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,46 min - masa encontrada: 301 (m/z+H)

Ejemplo # 18

25

Preparación de N-(tiofen-2-ilmetil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y tiofen-2-ilmetanamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 310,1079 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,05 min - masa encontrada: 311,4 (m/z+H)

Ejemplo # 19

Preparación de (2H-Indazol-7-il)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2H-indazol-7-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 300,1265 g/mol

HPLC-MS: método analítico F

tr: 3,89 min - masa encontrada: 301,4 (m/z+H)

Ejemplo # 20

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (1-metil-1H-pirrol-2-il)metanamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación
10 adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 307,1684 g/mol

15 HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,62 min - masa encontrada: 308,4 (m/z+H)

Ejemplo # 21

Preparación de (2H-Indazol-7-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2H-indazol-7-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
25 evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

164

- 167 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,10 min - masa encontrada: 331,4 (m/z+H)

Ejemplo # 22

Preparación de Benzo[1,3]dioxol-5-il-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 304,1103 g/mol

HPLC-MS: método analítico E

tr: 3,66 min - masa encontrada: 305,1 (m/z+H)

Ejemplo # 23

Preparación de (3H-Pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-piridin-3-il-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y piridin-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante

5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 261,115 g/mol

HPLC-MS: método analítico E

tr: 3,44 min - masa encontrada: 262,3 (m/z+H)

Ejemplo # 24

10 Preparación de (1-Metil-1H-indazol-6-il)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-metil-1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 314,146 g/mol

HPLC-MS: método analítico E

tr: 3,63 min - masa encontrada: 315,3 (m/z+H)

Ejemplo # 25

25 Preparación de (6-Metoxi-piridin-3-il)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

- 169 -

5 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina
(0,16 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se
suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas
(2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla
de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó
sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA
(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y
se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

10 masa exacta: 291,1289 g/mol

HPLC-MS: método analítico E

tr: 3,46 min - masa encontrada: 292,3 (m/z+H)

Ejemplo # 26

15 Preparación de [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-(2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina
(0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3
mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de
microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

25 masa exacta: 358,2245 g/mol

HPLC-MS: método analítico E

tr: 3 min - masa encontrada: 359,2 (m/z+H)

Ejemplo # 27

Preparación de [4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
10 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 372,2441 g/mol

HPLC-MS: método analítico E

15 tr: 2,76 min - masa encontrada: 373,2 (m/z+H)

Ejemplo # 28

Preparación de (3H-Pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-piridin-2-il-amina

20 Piridin-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de
25 reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

- 171 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 261,115 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

5 tr: 1,78 min - masa encontrada: 262,1 (m/z+H)

Ejemplo # 29

Preparación de (5-Bromo-piridin-2-il)-(3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

10 5-bromopiridin-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas
15 durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 339,0228 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,22 min - masa encontrada: 340,0 (m/z+H)

Ejemplo # 30

25 Preparación de Isoquinolin-3-il-(3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

isoquinolin-3-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se

- 172 -

añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

10 masa exacta: 311,133 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,29 min - masa encontrada: 312,1 (m/z+H)

Ejemplo # 31

15 Preparación de (4-Metil-piridin-2-il)-(3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-metilpiridin-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

25

masa exacta: 275,1345 g/mol

50

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,86 min - masa encontrada: 276,1 (m/z+H)

Preparación de (4,6-Dimetil-piridin-2-il)-(3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

- 5 4,6-dimetilpiridin-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se
disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5
ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla
se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una
disolución de 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La
10 mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas
durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y
se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió
en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un
reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de
reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
15 semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 289,154 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,89 min - masa encontrada: 290,2 (m/z+H)

Ejemplo # 33

- 20 Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
(1H-indazol-6-il)-amina

- 25 8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3
mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de
microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se

disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 378,0344 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,39 min - masa encontrada: 379,0 (m/z+H)

Ejemplo # 34

Preparación de (1H-Benzoimidazol-5-il)-(8-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-benzo[d]imidazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 378,0344 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,68 min - masa encontrada: 379,0 (m/z+H)

Ejemplo # 35

Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1-metil-1H-indazol-6-il)-amina

8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-metil-1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un

vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 392,0539 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,72 min - masa encontrada: 393,0 (m/z+H)

Ejemplo # 36

Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1H-indazol-7-il)-amina

8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-7-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 378,0344 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,62 min - masa encontrada: 379,0 (m/z+H)

Ejemplo # 37

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
m-tolil-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y m-toluidina (2 eq., 0,3 mmol) se
suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas
5 (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla
de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó
sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA
(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
10 concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y
se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 304,1554 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,10 min - masa encontrada: 305,2 (m/z+H)

15 Ejemplo # 38

Preparación de (1H-Indazol-5-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3
mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de
20 microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
25 de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,70 min - masa encontrada: 331,1 (m/z+H)

Ejemplo # 39

Preparación de (1H-Benzoimidazol-5-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-benzo[d]imidazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
10 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

15 masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,39 min - masa encontrada: 331,1 (m/z+H)

Ejemplo # 40

20 Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1-metil-1H-indazol-6-il)-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-metil-1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en

un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 344,1599 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

5 tr: 1,82 min - masa encontrada: 345,1 (m/z+H)

Ejemplo # 41

Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(7-metil-1H-indazol-5-il)-amina

10 8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 7-metil-1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
15 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 392,0539 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

20 tr: 2,29 min - masa encontrada: 393,0 (m/z+H)

Ejemplo # 42

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano

(4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

5 La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 388,2385 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,43 min - masa encontrada: 389,2 (m/z+H)

10 Ejemplo # 43

Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

15 8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

20 La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 436,1324 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,57 min - masa encontrada: 437,1 (m/z+H)

25 Ejemplo # 44

Preparación de N-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-benceno-1,3-diamina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y benceno-1,3-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 305,1484 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,67 min - masa encontrada: 306,1 (m/z+H)

Ejemplo # 45

Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1H-indazol-5-il)-amina

8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 378,0344 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,85 min - masa encontrada: 379,0 (m/z+H)

Ejemplo # 46

Preparación de 6-(3H-Pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina
 5 (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (2
 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un
 vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M,
 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
 evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
 10 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
 de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
 semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 331,1223 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

15 tr: 2,36 min - masa encontrada: 332,1 (m/z+H)

Ejemplo # 47

Preparación de 6-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
 20 c]quinolina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-
 3(4H)-one (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco,
 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en
 dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en
 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
 de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional.
 25 El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción
 se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a
 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó

mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 361,1363 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 2,42 min - masa encontrada: 362,1 (m/z+H)

Ejemplo # 48

Preparación de (1H-Benzotriazol-5-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 331,1334 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,66 min - masa encontrada: 332,1 (m/z+H)

Ejemplo # 49

Preparación de 3-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-benzamidina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-aminobencimidamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 332,1604 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,44 min - masa encontrada: 333,1 (m/z+H)

Ejemplo # 50

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-piperidin-1-il-fenil)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(piperidin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 373,226 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,83 min - masa encontrada: 374,2 (m/z+H)

Ejemplo # 51

Preparación de N-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 333,1874 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 2,50 min - masa encontrada: 334,2 (m/z+H)

Ejemplo # 52

Preparación de 3-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-benzamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-aminobenzamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 333,1423 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,65 min - masa encontrada: 334,1 (m/z+H)

Ejemplo # 53

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
10 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1638 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

15 tr: 1,84 min - masa encontrada: 351,1 (m/z+H)

Ejemplo # 54

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
25 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 375,2008 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,87 min - masa encontrada: 367,2 (m/z+H)

Ejemplo # 55

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(2-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metil-1H-benzoimidazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 344,1599 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,39 min - masa encontrada: 345,2 (m/z+H)

Ejemplo # 56

Preparación de (1H-Indazol-5-il)-(2H-2,3,5,9-tetraazaciclopenta[a]naftalen-4-il)-amina

6-cloro-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

5

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 301,1195 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,48 min - masa encontrada: 302,1 (m/z+H)

Ejemplo # 57

10

Preparación de ácido 4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-benzoico

15

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-aminobenzoico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

20

masa exacta: 334,1242 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,87 min - masa encontrada: 335,1 (m/z+H)

Ejemplo # 58

25

Preparación de 4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-benzamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-aminobenzamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 333,1423 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,66 min - masa encontrada: 334,1 (m/z+H)

Ejemplo # 59

Preparación de 4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-benzonitrilo

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 315,1279 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,51 min - masa encontrada: 317,1 (m/z+H)

Ejemplo # 60

Preparación de (3-Metoxi-fenil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-metoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
10 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 320,1498 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

15 tr: 1,90 min - masa encontrada: 321,1 (m/z+H)

Ejemplo # 61

Preparación de (4-Metoxi-fenil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-metoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
25 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

190

- 190 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 320,1498 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,86 min - masa encontrada: 321,1 (m/z+H)

5

Ejemplo # 62

Preparación de 3-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-benzonitrilo

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-aminobenzonitrilo (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
15 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 315,1279 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,19 min - masa encontrada: 316,1 (m/z+H)

20

Ejemplo # 63

Preparación de Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un

- 191 -

reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 348,0925 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,47 min - masa encontrada: 349,1 (m/z+H)

Ejemplo # 64

Preparación de 3-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-1H-piridin-2-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-aminopiridin-2(1H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 307,1233 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,69 min - masa encontrada: 308,1 (m/z+H)

Ejemplo # 65

Preparación de (2-Etoxi-fenil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

194

- 192 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-etoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 334,1693 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,96 min - masa encontrada: 335,1 (m/z+H)

Ejemplo # 66

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 280,1224 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,73 min - masa encontrada: 281,1 (m/z+H)

Ejemplo # 67

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4,5-trimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
10 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 380,1777 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

15 tr: 1,89 min - masa encontrada: 381,1 (m/z+H)

Ejemplo # 68

Preparación de 5-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de
25 reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 323,1288 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,70 min - masa encontrada: 324,1 (m/z+H)

Ejemplo # 69

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(2-fenoxi-fenil)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-fenoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 382,1674 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,17 min - masa encontrada: 383,1 (m/z+H)

Ejemplo # 70

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(3-fenoxi-fenil)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-fenoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 382,1674 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,36 min - masa encontrada: 383,1 (m/z+H)

Ejemplo # 71

Preparación de 5-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 346,1348 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,59 min - masa encontrada: 347,1 (m/z+H)

Ejemplo # 72

Preparación de (1H-Indol-5-il)-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

99

- 196 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

10 masa exacta: 329,1474 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,93 min - masa encontrada: 330,1 (m/z+H)

Ejemplo # 73

15 Preparación de (4-Aminometil-fenil)-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido (4-amino-bencil)-carbámico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

25

masa exacta: 319,1679 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

- 197 -

tr: 1,32 min - masa encontrada: 320,2 (m/z+H)

Ejemplo # 74

Preparación de (1H-Indazol-6-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
10 evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

15 HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,78 min - masa encontrada: 331,1 (m/z+H)

Ejemplo # 75

Preparación de (1H-Indol-6-il)-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
25 evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 329,1474 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,84 min - masa encontrada: 330,1 (m/z+H)

Ejemplo # 76

Preparación de N-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N',N'-dimetil-benceno-1,3-diamina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,3-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 333,1874 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,95 min - masa encontrada: 334,2 (m/z+H)

Ejemplo # 77

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 356,1594 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,06 min - masa encontrada: 357,1 (m/z+H)

Ejemplo # 78

Preparación de N,N-Dietil-N'-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-benceno-1,4-diamina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N1,N1-dietilbenceno-1,4-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 361,2265 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,77 min - masa encontrada: 334,2 (m/z+H)

Ejemplo # 79

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-amina

202

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

10 masa exacta: 359,2065 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,15 min - masa encontrada: 360,2 (m/z+H)

Ejemplo # 80

Preparación de N-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

15 4H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

25 masa exacta: 296,1279 g/mol

- 201 -

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,13 min - masa encontrada: 297,1 (m/z+H)

Ejemplo # 81

Preparación de (8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
5 (3-morfolin-4-il-fenil)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 3-morfolinoanilina (2 eq., 0,3
mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de
microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
10 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15 masa exacta: 375,2008 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,87 min - masa encontrada: 376,2 (m/z+H)

Ejemplo # 82

Preparación de (1H-Indol-5-il)-(2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
20 4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina
(0,16 mmol) y 1H-indol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se
suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas
(2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla
de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
25 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó
sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA
(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

204

- 202 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 299,1335 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

5 tr: 1,86 min - masa encontrada: 300,1 (m/z+H)

Ejemplo # 83

Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-piperidin-1-il-fenil)-amina

10 8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(piperidin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se

15 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 421,1198 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

20 tr: 2,09 min - masa encontrada: 422,1 (m/z+H)

Ejemplo # 84

Preparación de N-(8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina

25 8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano

(4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 381,0814 g/mol
HPLC-MS: método analítico B
tr: 2,06 min - masa encontrada: 382,1 (m/z+H)

10 Ejemplo # 85

Preparación de (5-Ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-ciclobutil-1H-pirazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 334,1805 g/mol
HPLC-MS: método analítico B
tr: 2,02 min - masa encontrada: 335,2 (m/z+H)

25 Ejemplo # 86

Preparación de [4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

208

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 358,1794 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,69 min - masa encontrada: 359,2 (m/z+H)

Ejemplo # 87

Preparación de 4-[4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-morfolin-3-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 389,1752 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

204

- 205 -

tr: 1,72 min - masa encontrada: 390,2 (m/z+H)

Ejemplo # 88

Preparación de (2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 10 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y 15 se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 391,178 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,19 min - masa encontrada: 392,1 (m/z+H)

Ejemplo # 89

20 Preparación de (4-Morfolin-4-il-fenil)-(2H-2,3,5,9-tetraaza-ciclopenta[a]naftalen-4-il)-amina

25 6-cloro-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se

disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 346,18 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,87 min - masa encontrada: 347,2 (m/z+H)

Ejemplo # 90

Preparación de (1H-Indazol-5-il)-(8-metoxi-2H-2,3,5,9-tetraaza-ciclopenta[a]naftalen-4-il)-amina

6-cloro-2-metoxi-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 331,1334 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,97 min - masa encontrada: 332,1 (m/z+H)

Ejemplo # 91

Preparación de (1H-Indazol-6-il)-(2H-2,3,5,7-tetraaza-ciclopenta[a]naftalen-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c][1,7]naftiridina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial

de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 301,1195 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,51 min - masa encontrada: 302,0 (m/z+H)

Ejemplo # 92

Preparación de (7,8-Dietoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1H-indazol-6-il)-amina

4-cloro-7,8-dietoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 388,1933 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,20 min - masa encontrada: 389,2 (m/z+H)

Ejemplo # 93

- 208 -

Preparación de 7-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 359,1614 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,75 min - masa encontrada: 360,2 (m/z+H)

15 ----

Ejemplo # 94

Preparación de 6-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó

- 209 -

mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 377,1134 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,88 min - masa encontrada: 378,1 (m/z+H)

5

Ejemplo # 95

Preparación de (5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-(terc-butil)-1H-pirazol-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15

masa exacta: 336,2004 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,05 min - masa encontrada: 337,2 (m/z+H)

20

Ejemplo # 96

Preparación de (8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-metil-1H-pirazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 294,1419 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,82 min - masa encontrada: 295,1 (m/z+H)

Ejemplo # 97

Preparación de (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 320,1609 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,95 min - masa encontrada: 321,1 (m/z+H)

Ejemplo # 98

Preparación de (8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina

- 211 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(1H-tetrazol-5-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

10 masa exacta: 358,1454 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,89 min - masa encontrada: 359,1 (m/z+H)

Ejemplo # 99

15 Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1H-indol-5-il)-amina

8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

25 masa exacta: 377,0414 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,06 min - masa encontrada: 378,1 (m/z+H)

204

Ejemplo # 100

Preparación de Benzo[1,3]dioxol-5-il-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 334,1242 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,87 min - masa encontrada: 335,1 (m/z+H)

Ejemplo # 101

Preparación de (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó

- 213 -

mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 348,1438 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,89 min - masa encontrada: 349,1 (m/z+H)

5

Ejemplo # 102

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-amina

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15

masa exacta: 387,2455 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,98 min - masa encontrada: 388,2 (m/z+H)

20

Ejemplo # 103

Preparación de (8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-morfolinopiridin-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

- 214 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

5 masa exacta: 376,1938 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,75 min - masa encontrada: 377,2 (m/z+H)

Ejemplo # 104

10 Preparación de [4-(2-Metoxi-etoxi)-fenil]-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(2-metoxietoxi)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

20 masa exacta: 364,1833 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,90 min - masa encontrada: 365,2 (m/z+H)

Ejemplo # 105

25 Preparación de (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

- 215 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-etoxi-3-metoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 364,1832 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,99 min - masa encontrada: 365,2 (m/z+H)

Ejemplo # 106

Preparación de 1-[4-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-pirrolidin-2-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 373,1808 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,81 min - masa encontrada: 374,2 (m/z+H)

Ejemplo # 107

Preparación de (8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-tiomorfolin-4-il-fenil)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-tiomorfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 391,1779 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,10 min - masa encontrada: 392,2 (m/z+H)

Ejemplo # 108

Preparación de 5-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-3H-benzooxazol-2-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

219

- 217 -

La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 347,1168 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,74 min - masa encontrada: 348,1 (m/z+H)

Ejemplo # 109

Preparación de (3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 6-Amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1619 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,87 min - masa encontrada: 348,2 (m/z+H)

Ejemplo # 110

Preparación de 7-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-quinazolin-4-ol

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 7-aminoquinazolin-4-ol (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3

- 218 -

gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 358,1343 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,88 min - masa encontrada: 359,2 (m/z+H)

Ejemplo # 111

Preparación de [4-(1,1-Dioxo-11ambda-6-tiomorfolin-4-il)-fenil]-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1,1 dióxido de 4-(4-aminofenil)tiomorfolina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 423,1667 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,78 min - masa encontrada: 424,1 (m/z+H)

Ejemplo # 112

- 219 -

Preparación de 2-[4-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-acetamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-(4-aminofenil)acetamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1619 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,64 min - masa encontrada: 348,2 (m/z+H)

15. Ejemplo # 113

Preparación de 3-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenol

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-aminofenol (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 306,1303 g/mol

222

- 220 -

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,76 min - masa encontrada: 307,1 (m/z+H)

Ejemplo # 114

Preparación de (3,4-Dietoxi-fenil)-(8-metoxi-3H-
5 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dietoxianilina (2 eq., 0,3
mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de
microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
10 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15 masa exacta: 378,2027 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,04 min - masa encontrada: 379,2 (m/z+H)

Ejemplo # 115

Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
20 (4-morfolin-4-il-fenil)-amina

8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3
mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de
microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
25 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en

- 221 -

un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 423,0947 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

5 tr: 2,05 min - masa encontrada: 424,1 (m/z+H)

Ejemplo # 116

Preparación de 6-(8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

10 8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional.

15 El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 409,0302 g/mol

20 HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,98 min - masa encontrada: 410,0 (m/z+H)

Ejemplo # 117

Preparación de 6-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-amino-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco,

- 222 -

3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 375,1107 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,77 min - masa encontrada: 376,1 (m/z+H)

Ejemplo # 118

Preparación de 2-Metoxi-5-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenol

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-amino-2-metoxifenol (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 336,1442 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,74 min - masa encontrada: 337,1 (m/z+H)

Ejemplo # 119

223

- 223 -

Preparación de (8-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1H-pirazol-3-il)-amina

8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 328,0163 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,84 min - masa encontrada: 329,0 (m/z+H)

Ejemplo # 120

Preparación de N-[3-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-acetamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N-(3-aminofenil)acetamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1618 g/mol

- 224 -

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,73 min - masa encontrada: 348,1 (m/z+H)

Ejemplo # 121

Preparación de (8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
5 (1H-pirazol-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-pirazol-4-amina (2 eq., 0,3
mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de
microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
10 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15 masa exacta: 280,1224 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,54 min - masa encontrada: 281,1 (m/z+H)

Ejemplo # 122

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(7,8-dimetoxi-2H-
20 pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina
(2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en
un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano
(4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un
25 reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de
reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El
residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se

irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.
La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante
HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 380,1776 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

5 tr: 2,19 min - masa encontrada: 381,2 (m/z+H)

Ejemplo # 123

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(2H-2,3,5,9-tetraaza-
ciclopenta[a]naftalen-4-il)-amina

10 6-cloro-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-
c][1,5]naftiridina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2
eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un
vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M,
3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
15 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 321,1428 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

20 tr: 1,92 min - masa encontrada: 322,1 (m/z+H)

Ejemplo # 124

Preparación de (4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-(8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 4-fluoro-3-metoxianilina (2 eq.,
0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial
de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3

- 226 -

gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 338,1377 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,97 min - masa encontrada: 339,1 (m/z+H)

Ejemplo # 125

Preparación de (3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-fluoro-4-metoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 338,1377 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,98 min - masa encontrada: 339,1 (m/z+H)

Ejemplo # 126

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-amina

- 227 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-metil-1H-benzoimidazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 344,1599 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,51 min - masa encontrada: 345,2 (m/z+H)

Ejemplo # 127

Preparación de 1-[3-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-etanona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(3-aminofenil)etan-1-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 332,1493 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,92 min - masa encontrada: 333,1 (m/z+H)

Ejemplo # 128

Preparación de N-[4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-acetamida

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N-(4-aminofenil)acetamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
10 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1618 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

15 tr: 1,73 min - masa encontrada: 348,2 (m/z+H)

Ejemplo # 129

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-piridin-2-il-amina

20 Piridin-2-il-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La
25 mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un

- 229 -

reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 291,1289 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

5 tr: 1,937 min - masa encontrada: 292,1 (m/z+H)

Ejemplo # 130

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-amina

10 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

15 microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,352 min - masa encontrada: 331,1 (m/z+H)

Ejemplo # 131

25 Preparación de 3-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-aminobencenosulfonamida (2 eq.,

- 230 -

0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 369,1087 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,791 min - masa encontrada: 370,1 (m/z+H)

Ejemplo # 132

Preparación de 4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-aminobencenosulfonamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 369,1087 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,881 min - masa encontrada: 370,1 (m/z+H)

Ejemplo # 133

- 231 -

Preparación de (7,8-Dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 405,2148 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,83 min - masa encontrada: 406 (m/z+H)

Ejemplo # 134

Preparación de (7,8-Dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 418,2524 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,43 min - masa encontrada: 419 (m/z+H)

Ejemplo # 135

5 Preparación de N-(7,8-Dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 363,2013 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,87 min - masa encontrada: 364 (m/z+H)

20 Ejemplo # 136

Preparación de (7,8-Dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1H-indazol-6-il)-amina

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de

- 233 -

reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante

5 masa exacta: 360,1543 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,98 min - masa encontrada: 361 (m/z+H)

Ejemplo # 137

10 Preparación de N-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-piridin-2,6-diamina

Piridin-2,6-diamina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

15 masa exacta: 306,1414 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,905 min - masa encontrada: 307,1 (m/z+H)

25 Ejemplo # 138

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1,2,3-trimetil-1H-indol-5-il)-amina

236

- 234 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1,2,3-trimetil-1H-indol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 371,206 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,207 min - masa encontrada: 372,2 (m/z+H)

Ejemplo # 139

Preparación de N2-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y pirimidin-2,4-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 307,1344 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,695 min - masa encontrada: 308,1 (m/z+H)

Ejemplo # 140

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

5 5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 mmol 2 eq.)
se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas
(2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La
mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió
una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2
10 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se
evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
15 masa exacta: 327,1064 g/mol
HPLC-MS: método analítico B
tr: 2,73 min - masa encontrada: 328,1 (m/z+H)

Ejemplo # 141

20 Preparación de (5-Ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-(8-
metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25 5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 mmol 2
eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de
microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4
eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se
añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-
metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1
eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió
en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La

- 236 -

mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 321,154 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,895 min - masa encontrada: 322,1 (m/z+H)

Ejemplo # 142

Preparación de N-[2-Metoxi-5-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-acetamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N-(5-amino-2-metoxifenil)acetamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 377,1758 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,793 min - masa encontrada: 378,2 (m/z+H)

Ejemplo # 143

Preparación de (1H-Benzimidazol-2-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

238

- 237 -

1H-benzoimidazol-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,936 min - masa encontrada: 330,2 (m/z+H)

15 Ejemplo # 144

Preparación de (1H-Imidazol-2-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

1H-imidazol-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

240

- 238 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 280,1224 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,924 min - masa encontrada: 331,1 (m/z+H)

Ejemplo # 145

Preparación de 1-[4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-etanona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-aminofenil)etan-1-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 332,1493 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,196 min - masa encontrada: 333,1 (m/z+H)

Ejemplo # 146

Preparación de (4H-Benzo[1,3]dioxin-6-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4H-benzo[d][1,3]dioxin-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 348,1438 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,844 min - masa encontrada: 349,1 (m/z+H)

Ejemplo # 147

Preparación de (1,3-Dihidro-isobenzofuran-5-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1,3-dihidroisobenzofuran-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 332,1493 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,806 min - masa encontrada: 333,1 (m/z+H)

Ejemplo # 148

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(3-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-amina

2402

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-metil-1H-benzoimidazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 344,1599 g/mol
HPLC-MS: método analítico B
tr: 1,518 min - masa encontrada: 345,1 (m/z+H)

Ejemplo # 149

Preparación de (4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4,5-dimetiltiazol-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 325,1205 g/mol

- 241 -

HPLC-MS: método analítico B

tr: 2,397 min - masa encontrada: 326,1 (m/z+H)

Ejemplo # 150

Preparación de (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1748 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,05 min - masa encontrada: 351 (m/z+H)

Ejemplo # 151

Preparación de (3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-(7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

204

- 242 -

La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 377,1758 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,06 min - masa encontrada: 378 (m/z+H)

Ejemplo # 152

Preparación de 5-(7,8-Dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-2-metoxi-fenol

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-amino-2-metoxifenol (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 366,1581 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,96 min - masa encontrada: 367 (m/z+H)

Ejemplo # 153

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

- 243 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 402,258 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,457 min - masa encontrada: 403,2 (m/z+H)

Ejemplo # 154

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina

4-metilpiridin-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

240

- 244 -

masa exacta: 305,1484 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,902 min - masa encontrada: 306,1 (m/z+H)

Ejemplo # 155

5 Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(6-metil-piridin-2-il)-amina

6-metilpiridin-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una
10 disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
15 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 305,1484 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,964 min - masa encontrada: 306,2 (m/z+H)

20 ----

Ejemplo # 156

Preparación de (4,6-Dimetil-piridin-2-il)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4,6-dimetilpiridin-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5
25 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-

- 245 -

pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 319,1679 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,996 min - masa encontrada: 320,2 (m/z+H)

Ejemplo # 157

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

4-metiltiazol-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 311,1009 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,382 min - masa encontrada: 312,1 (m/z+H)

Ejemplo # 158

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

5 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina (0,4 mmol 2 eq.) se disolvió en THF (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió LiHMDS 2M en THF (0,6 mmol 4 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a r.t. y después se añadió una disolución de 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol, 1 eq.) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. La
10 mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15 masa exacta: 351,1395 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,642 min - masa encontrada: 352,1 (m/z+H)

Ejemplo # 159

20 Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-fenoxi-fenil)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-fenoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
25 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en

- 247 -

un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 382,1674 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

5 tr: 2,223 min - masa encontrada: 383,2 (m/z+H)

Ejemplo # 160

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-amina

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

15 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 399,211 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,385 min - masa encontrada: 400,2 (m/z+H)

Ejemplo # 161

25 Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(piridin-4-ilmetil)anilina (2

250

- 248 -

eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 381,1855 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,496 min - masa encontrada: 382,2 (m/z+H)

Ejemplo # 162

Preparación de 4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-benceno-1,2-diol

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-aminobenceno-1,2-diol (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 322,1247 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,628 min - masa encontrada: 323,1 (m/z+H)

Ejemplo # 163

251

- 249 -

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 403,2399 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,460 min - masa encontrada: 404,2 (m/z+H)

Ejemplo # 164

Preparación de 1-{4-[4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se

252

- 250 -

purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 416,2324 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,707 min - masa encontrada: 417,2 (m/z+H)

5

Ejemplo # 165

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amina

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción

15 se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 389,2315 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

20

tr: 1,356 min - masa encontrada: 390,2 (m/z+H)

Ejemplo # 166

Preparación de (6-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

25 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano

- 251 -

(4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 388,2384 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,43 min - masa encontrada: 389 (m/z+H)

10 Ejemplo # 167

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1637 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,84 min - masa encontrada: 351 (m/z+H)

25 Ejemplo # 168

Preparación de (3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1618 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,08 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 169

Preparación de (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 320,1609 g/mol
HPLC-MS: método analítico C

- 253 -

tr: 1,9 min - masa encontrada: 321 (m/z+H)

Ejemplo # 170

Preparación de (6-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

5 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

10 masa exacta: 375,2007 g/mol

15 HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,87 min - masa encontrada: 376 (m/z+H)

Ejemplo # 171

Preparación de (1H-Indazol-6-il)-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

25

55

- 254 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,74 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

5

Ejemplo # 172

Preparación de (1H-Indazol-6-il)-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

10 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
15 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

tr: 2,32 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

20

Ejemplo # 173

Preparación de (3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3

gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1618 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,83 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

10 Ejemplo # 174

Preparación de (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 320,1609 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,88 min - masa encontrada: 321 (m/z+H)

25 Ejemplo # 175

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1637 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,82 min - masa encontrada: 351 (m/z+H)

Ejemplo # 176

Preparación de (7-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 388,2384 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,83 min - masa encontrada: 389 (m/z+H)

259

Ejemplo # 177

Preparación de (7-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

5 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
10 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 375,2007 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

15 tr: 1,99 min - masa encontrada: 376 (m/z+H)

Ejemplo # 178

Preparación de N4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-2,N1,N1-trimetil-benceno-1,4-diamina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N1,N1,2-trimetilbenceno-1,4-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional.
25 El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó

mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,2069 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,095 min - masa encontrada: 348,2 (m/z+H)

Ejemplo # 179

Preparación de [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 414,2575 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,386 min - masa encontrada: 415,2 (m/z+H)

Ejemplo # 181

Preparación de (3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-fluoro-4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M,

- 259 -

3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 393,1888 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,942 min - masa encontrada: 394,2 (m/z+H)

Ejemplo # 182

Preparación de 7-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 360,1544 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,61 min - masa encontrada: 361,1 (m/z+H)

Ejemplo # 183

202

- 260 -

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 402,258 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,526 min - masa encontrada: 403,2 (m/z+H)

15 ----

Ejemplo # 184

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

25

203

- 261 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 374,219 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,370 min - masa encontrada: 375,2 (m/z+H)

5

Ejemplo # 185

Preparación de (4-Dimetilaminometil-fenil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-((dimetilamino)metil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
15 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,2069 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,388 min - masa encontrada: 348,2 (m/z+H)

20

Ejemplo # 186

Preparación de (2-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-fluoro-4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

204

- 262 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 393,1888 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,902 min - masa encontrada: 394,2 (m/z+H)

Ejemplo # 187

Preparación de [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 402,258 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,415 min - masa encontrada: 403,2 (m/z+H)

Ejemplo # 188

Preparación de 8-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 8-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 373,1809 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,753 min - masa encontrada: 374,2 (m/z+H)

Ejemplo # 189

Preparación de 5-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-amino-1,3-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 374,1739 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,704 min - masa encontrada: 375,2 (m/z+H)

Ejemplo # 190

Preparación de (4-Bencil-fenil)-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-bencilanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
10 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15 masa exacta: 380,1925 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,288 min - masa encontrada: 381,2 (m/z+H)

Ejemplo # 191

20 Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metil-4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en

- 265 -

un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 389,2203 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

5 tr: 1,884 min - masa encontrada: 390,2 (m/z+H)

Ejemplo # 192

Preparación de N-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N'-metil-N'-(1-metil-piperidin-4-il)-benceno-1,4-diamina

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N1-metil-N1-(1-metilpiperidin-4-il)benceno-1,4-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

15 La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 416,2775 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,508 min - masa encontrada: 417,2 (m/z+H)

Ejemplo # 193

25 Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(2-morfolinoetil)anilina (2

268

- 266 -

eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 403,2399 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,416 min - masa encontrada: 404,2 (m/z+H)

Ejemplo # 194

Preparación de 7-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-1H-quinoxalin-2-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 7-aminoquinoxalin-2(1H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 358,1343 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,268 min - masa encontrada: 359,1 (m/z+H)

Ejemplo # 195

- 267 -

Preparación de [3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 422,1968 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,768 min - masa encontrada: 423,2 (m/z+H)

Ejemplo # 196

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 7-amino-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

- 268 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 345,187 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,156 min - masa encontrada: 346,2 (m/z+H)

5

Ejemplo # 197

Preparación de 4-(1H-Indazol-6-ilamino)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo

10 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
15 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 325,1185 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,07 min - masa encontrada: 326 (m/z+H)

20

Ejemplo # 198

Preparación de (3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-(9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3

- 269 -

gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1619 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,83 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

10 Ejemplo # 199

Preparación de (5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 320,1609 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,89 min - masa encontrada: 321 (m/z+H)

25 Ejemplo # 200

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

- 270 -

4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1637 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,83 min - masa encontrada: 351 (m/z+H)

Ejemplo # 201

Preparación de (9-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 388,2384 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,44 min - masa encontrada: 389 (m/z+H)

Ejemplo # 202

Preparación de (9-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

5 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
10 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 375,2008 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

15 tr: 1,84 min - masa encontrada: 376 (m/z+H)

Ejemplo # 203

Preparación de (1H-Indazol-6-il)-(9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
25 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

- 272 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,75 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

5 ----

Ejemplo # 204

Preparación de (1S,2R)-N-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-ciclohexano-1,2-diamina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido ((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-carbámico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 311,2085 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

20 tr: 1,373 min - masa encontrada: 312,2 (m/z+H)

Ejemplo # 205

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y piridin-4-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3

- 273 -

gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 291,1289 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,790 min - masa encontrada: 292,2 (m/z+H)

10 Ejemplo # 206

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 321,1428 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,790 min - masa encontrada: 322,1 (m/z+H)

25 Ejemplo # 207

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 334,1693 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,84 min - masa encontrada: 335 (m/z+H)

Ejemplo # 208

Preparación de [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-(1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 372,244 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,43 min - masa encontrada: 373 (m/z+H)

272

- 275 -

Ejemplo # 209

Preparación de (1H-Indazol-6-il)-(1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 314,146 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,78 min - masa encontrada: 315 (m/z+H)

Ejemplo # 210

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(1-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

- 276 -

La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 388,133 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,84 min - masa encontrada: 389 (m/z+H)

5

Ejemplo # 211

Preparación de [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-(1-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15

masa exacta: 426,2077 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

20

tr: 2,01 min - masa encontrada: 427 (m/z+H)

Ejemplo # 212

Preparación de (1H-Indazol-6-il)-(1-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano

278

- 277 -

(4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

5 La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 368,1098 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,81 min - masa encontrada: 369 (m/z+H)

10 Ejemplo # 213

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15 masa exacta: 365,131 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,53 min - masa encontrada: 366 (m/z+H)

25 Ejemplo # 214

Preparación de [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-(1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 403,2058 g/mol
HPLC-MS: método analítico C
tr: 1,84 min - masa encontrada: 404 (m/z+H)

Ejemplo # 215
Preparación de N-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-2-[4-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-acetamida
4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-(4-aminofenil)-N-(4-metoxifenetil)acetamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 481,2519 g/mol
HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,065 min - masa encontrada: 482,3 (m/z+H)

Ejemplo # 216

Preparación de 4-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo

5 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
8-carbonitrilo (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq.,
0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial
de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
10 evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 345,1418 g/mol

15 HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,35 min - masa encontrada: 346 (m/z+H)

Ejemplo # 217

Preparación de 4-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo

20 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
8-carbonitrilo (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3
mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de
microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
25 evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

282

- 280 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 370,179 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,31 min - masa encontrada: 371 (m/z+H)

5

Ejemplo # 218

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(1-metil-7H-3-tia-2,4,6,7-tetraaza-as-indacen-5-il)-amina

5-cloro-7-(4-metoxibencil)-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 341,1148 g/mol

15

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,42 min - masa encontrada: 342 (m/z+H)

20

Ejemplo # 219

Preparación de (1H-Indazol-6-il)-(1-metil-7H-3-tia-2,4,6,7-tetraaza-as-indacen-5-il)-amina

5-cloro-7-(4-metoxibencil)-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un

25

- 281 -

reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 321,0915 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,62 min - masa encontrada: 322 (m/z+H)

Ejemplo # 220

Preparación de [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-(1-metil-7H-3-tia-2,4,6,7-tetraaza-as-indacen-5-il)-amina

5-cloro-7-(4-metoxibencil)-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 379,1896 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,87 min - masa encontrada: 380 (m/z+H)

Ejemplo # 221

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(3-piperazin-1-il-fenil)-amina

234

- 282 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 374,219 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,497 min - masa encontrada: 375,2 (m/z+H)

Ejemplo # 222

Preparación de N-(2-Dietilamino-etil)-4-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-benzamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-amino-N-(2-(dietilamino)etil)benzamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 432,2719 g/mol

- 283 -

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,604 min - masa encontrada: 433,2 (m/z+H)

Ejemplo # 223

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 390,2245 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,431 min - masa encontrada: 391,2 (m/z+H)

Ejemplo # 224

Preparación de 7-(8-Metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 7-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional.

23

- 284 -

El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

5 masa exacta: 361,1363 g/mol
HPLC-MS: método analítico C
tr: 1,722 min - masa encontrada: 362,1 (m/z+H)

Ejemplo # 225

10 Preparación de (3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 347,1619 g/mol
HPLC-MS: método analítico C
tr: 1,839 min - masa encontrada: 348,1 (m/z+H)

Ejemplo # 226

25 Preparación de 4-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo

289

- 285 -

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 359,1613 g/mol
HPLC-MS: método analítico C
tr: 2,03 min - masa encontrada: 360 (m/z+H)

Ejemplo # 227

Preparación de 4-(1H-Indazol-6-ilamino)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 339,138 g/mol
HPLC-MS: método analítico C
tr: 2,13 min - masa encontrada: 340 (m/z+H)

Ejemplo # 228

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 3-(4-metilpiperazin-1-il)anilina
(2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en
un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano
(4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un
reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de
reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El
10 residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se
irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.
La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante
HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 388,2385 g/mol

HPLC-MS: método analítico C
15 tr: 1,513 min - masa encontrada: 389,1 (m/z+H)

Ejemplo # 229

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
[3-(2-piperazin-1-il-etoxi)-fenil]-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-
[2-(3-amino-fenoxi)-etil]-piperazin-1-carboxílico (2 eq.,
0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial
de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3
gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
25 evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

287

- 287 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 418,2524 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,446 min - masa encontrada: 419,2 (m/z+H)

Ejemplo # 230

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridin-3-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 360,1995 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,441 min - masa encontrada: 361,1 (m/z+H)

Ejemplo # 231

Preparación de [4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se

290

- 288 -

añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 387,2003 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,911 min - masa encontrada: 388,1 (m/z+H)

10 ----

Ejemplo # 232

Preparación de [4-(8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(morfolino)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 403,1947 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,806 min - masa encontrada: 404,1 (m/z+H)

25 ----

Ejemplo # 233

Preparación de (4-Dimetilaminometil-fenil)-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-((dimetilamino)metil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

10 semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,2069 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,44 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

15 Ejemplo # 234

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-Amino-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a

25 140°C. Se añadió polvo de LiAlH₄ (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de

- 290 -

LiAlH₄), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH₄), agua (3 ml por gramo de LiAlH₄). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

5

masa exacta: 373,226 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,480 min - masa encontrada: 374,2 (m/z+H)

Ejemplo # 235

10

Preparación de (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

15

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20

masa exacta: 416,2324 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,429 min - masa encontrada: 417,2 (m/z+H)

25

Ejemplo # 236

Preparación de N²-(2-(dimetilamino)etil)-N⁵-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)pirimidin-2,5-diamina

- 291 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N2-(2-(dimetilamino)etil)pirimidin-2,5-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 378,225 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,425 min - masa encontrada: 390,2 (m/z+H)

Ejemplo # 237

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-Amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. Se añadió polvo de LiAlH₄ (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH₄), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de

- 292 -

LiAlH₄), agua (3 ml por gramo de LiAlH₄). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

5 masa exacta: 389,2204 g/mol
HPLC-MS: método analítico C
tr: 1,425 min - masa encontrada: 390,2 (m/z+H)

Ejemplo # 238

10 Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-Amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. Se añadió polvo de LiAlH₄ (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH₄), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH₄), agua (3 ml por gramo de LiAlH₄). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

25 masa exacta: 402,258 g/mol
HPLC-MS: método analítico C

205

- 293 -

tr: 1,456 min - masa encontrada: 403,2 (m/z+H)

Ejemplo # 239

Preparación de [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 402,2581 g/mol

15 HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,49 min - masa encontrada: 403 (m/z+H)

Ejemplo # 240

Preparación de [4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluoroanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante

25

296

- 294 -

5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 420,2459 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

5 tr: 1,531 min - masa encontrada: 421,2 (m/z+H)

Ejemplo # 241

Preparación de 8-((6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona

10 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 8-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15 masa exacta: 373,1808 g/mol

20 HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,78 min - masa encontrada: 374 (m/z+H)

Ejemplo # 242

Preparación de (1H-benzoimidazol-5-il)-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-benzoimidazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial

202

- 295 -

de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,48 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

10 ----

Ejemplo # 243

Preparación de [4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-(9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

15 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 414,2574 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

25 tr: 1,536 min - masa encontrada: 415,2 (m/z+H)

Ejemplo # 244

208

- 296 -

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
p-tolil-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y p-toluidina (2 eq., 0,3 mmol) se
suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas
(2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla
de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó
sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA
(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
10 microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y
se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 304,1554 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

15 tr: 1,942 min - masa encontrada: 305,1 (m/z+H)

Ejemplo # 245

Preparación de [6-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-3-il]-(8-
metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-
3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3
ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en
dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en
un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla
de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional.
El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción
25 se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a
140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó

mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 378,2139 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,406 min - masa encontrada: 379,2 (m/z+H)

Ejemplo # 246

Preparación de (3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-fluoro-4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 393,1887 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,97 min - masa encontrada: 394 (m/z+H)

Ejemplo # 247

Preparación de (6-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-tiomorfolin-4-il-fenil)-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-tiomorfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

300

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 391,1779 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,09 min - masa encontrada: 392 (m/z+H)

Ejemplo # 248

Preparación de (6-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metil-1H-benzoimidazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 344,1599 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 143 min - masa encontrada: 345 (m/z+H)

Ejemplo # 249

Preparación de Benzo[1,3]dioxol-5-il-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

361

- 299 -

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

10 masa exacta: 334,1242 g/mol
HPLC-MS: método analítico C
tr: 1,918 min - masa encontrada: 335,1 (m/z+H)

Ejemplo # 250

Preparación de 6-((6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 361,1362 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

302

- 300 -

tr: 1,776 min - masa encontrada: 362,1 (m/z+H)

Ejemplo # 251

Preparación de (3,4-Dimetoxi-fenil)-(6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de
10 reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 380,1777 g/mol

15 HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,262 min - masa encontrada: 381,2 (m/z+H)

Ejemplo # 252

Preparación de [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-(6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
25 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

303

- 301 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 444,2714 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

5 tr: 1,825 min - masa encontrada: 445,3 (m/z+H)

Ejemplo # 253

Preparación de N2-(3-(dimetilamino)propil)-N5-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)piridin-2,5-diamina

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N2-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2,5-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15 masa exacta: 391,2515 g/mol

20 HPLC-MS: método analítico H

tr: 0,985 min - masa encontrada: 392,2 (m/z+H)

Ejemplo # 254

Preparación de N2-(2-(dimetilamino)etil)-N5-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)piridin-2,5-diamina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N2-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2,5-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH

304

- 302 -

(seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se
añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se
irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.
La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación
adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla
5 de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se
purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó
en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 377,232 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

10 tr: 0,681 min - masa encontrada: 378,2 (m/z+H)

Ejemplo # 255

Preparación de (8-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-
[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-amina

15 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 6-((1-metilpiperidin-4-
il)oxi)piridin-3-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en
MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se
añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se
irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.
La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación
20 adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla
de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se
purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó
en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 404,2329 g/mol

25 HPLC-MS: método analítico H

tr: 1,032 min - masa encontrada: 405,2 (m/z+H)

Ejemplo # 256

Preparación de (1H-Indazol-5-il)-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
10 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,14 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

15 ----

Ejemplo # 257

Preparación de 8-((7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona

20 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 8-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3
25 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

306

- 304 -

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 373,1808 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

tr: 2,42 min - masa encontrada: 374 (m/z+H)

5

Ejemplo # 258

Preparación de (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

10 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción

15 se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 348,1437 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

20

tr: 2,44 min - masa encontrada: 349 (m/z+H)

Ejemplo # 259

Preparación de (4-Dimetilaminometil-fenil)-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

25 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-((dimetilamino)metil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M,

207

3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 347,2069 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

tr: 2,414 min - masa encontrada: 374 (m/z+H)

10 Ejemplo # 260

Preparación de [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 402,258 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

tr: 192 min - masa encontrada: 403 (m/z+H)

25 Ejemplo # 261

Preparación de (6-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-fenil-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

10 masa exacta: 290,1359 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,216 min - masa encontrada: 291,2 (m/z+H)

Ejemplo # 262

15 Preparación de [4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

20 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

25

masa exacta: 414,2574 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

388

- 307 -

tr: 2,02 min - masa encontrada: 415 (m/z+H)

Ejemplo # 263

Preparación de (1H-Benzoimidazol-5-il)-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

5 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-benzoimidazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
10 evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

15 HPLC-MS: método analítico H

tr: 1,99 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

Ejemplo # 264

Preparación de (7-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-amina

20 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metil-1H-benzoimidazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de
25 reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

- 308 -

La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 344,1599 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

tr: 1,92 min - masa encontrada: 345 (m/z+H)

Ejemplo # 265

Preparación de (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 348,1437 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

tr: 236 min - masa encontrada: 349 (m/z+H)

Ejemplo # 266

Preparación de 6-((7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en

- 309 -

dioxano (4M, .3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 361,1362 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

tr: 2,31 min - masa encontrada: 362 (m/z+H)

Ejemplo # 267

Preparación de Benzo[1,3]dioxol-5-il-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 334,1242 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

tr: 243 min - masa encontrada: 335 (m/z+H)

Ejemplo # 268

Preparación de (1H-Indazol-5-il)-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1404 g/mol

HPLC-MS: método analítico H

tr: 2,23 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

Ejemplo # 269

Preparación de [4-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

- 311 -

masa exacta: 442,2965 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,965 min - masa encontrada: 443,3 (m/z+H)

Ejemplo # 270

- 5 Preparación de [4-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-isobutilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en
10 dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó
15 mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 430,297 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,948 min - masa encontrada: 431,3 (m/z+H)

- 20 Ejemplo # 271

Preparación de [4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en
25 dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 416,2775 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,213 min - masa encontrada: 417,3 (m/z+H)

Ejemplo # 272

Preparación de [4-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 428,277 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,905 min - masa encontrada: 429,3 (m/z+H)

Ejemplo # 273

Preparación de [4-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-fenil]-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

- 313 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 430,297 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,863 min - masa encontrada: 431,3 (m/z+H)

Ejemplo # 274

Preparación de (6-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-p-tolil-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y p-toluidina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 304,1554 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

316

- 314 -

tr: 2,239 min - masa encontrada: 305,2 (m/z+H)

Ejemplo # 275

Preparación de éster metílico del ácido 4-((3,4-dimetoxifenil)amino)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxílico

5 metil-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxilato (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se
10 añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
15 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 384,1101 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,34 min - masa encontrada: 385 (m/z+H)

Ejemplo # 276

20 Preparación de éster metílico del ácido 4-((4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxílico

metil-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxilato (0,16 mmol) y 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se
25 suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante

5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y

5

se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 448,2039 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,84 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 277

10

Preparación de ácido 2-(4-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-il)acético

15

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y ácido 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)acético (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20

masa exacta: 432,2267 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 2,390 min - masa encontrada: 433,3 (m/z+H)

25

Ejemplo # 278

Preparación de (6-Metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amina

4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-Amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. Se añadió polvo de LiAlH₄ (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH₄), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH₄), agua (3 ml por gramo de LiAlH₄). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 402,2579 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,840 min - masa encontrada: 403,3 (m/z+H)

Ejemplo # 279

Preparación de ácido 2-(2-metoxi-4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenoxi)acético

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y ácido 2-(4-amino-2-metoxifenoxi)acético (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación

- 317 -

adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

5

masa exacta: 394,1521 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,179 min - masa encontrada: 395,1 (m/z+H)

Ejemplo # 280

10

Preparación de (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)metanol

15

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)metanol (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20

masa exacta: 320,1498 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,38 min - masa encontrada: 321,1 (m/z+H)

Ejemplo # 281

25

Preparación de {4-[4-(2-Dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-(2-(dimetilamino)etil)-

- 318 -

piperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 445,3095 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,756 min - masa encontrada: 446,3 (m/z+H)

Ejemplo # 282

Preparación de (6,8-Dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolín-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amina

4-cloro-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-Amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. Se añadió polvo de LiAlH₄ (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH₄), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH₄), agua (3 ml por gramo de LiAlH₄). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN

- 319 -

(aprox. 10 ml cada uno). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 432,2719 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

5 tr: 2,758 min - masa encontrada: 433,2 (m/z+H)

Ejemplo # 283

Preparación de (4-((6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
4-cloro-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-

10 pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó
15 sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 446,2462 g/mol

20 HPLC-MS: método analítico D

tr: 2,720 min - masa encontrada: 447,2 (m/z+H)

Ejemplo # 284

Preparación de (6,8-Dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-amina

25 4-cloro-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-((dimetilamino)metil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se

- 320 -

suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 377,2209 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 2,563 min - masa encontrada: 378,2 (m/z+H)

Ejemplo # 285

Preparación de ácido 2-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)acético

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y ácido 2-(4-aminofenil)acético (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 348,1437 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,760 min - masa encontrada: 349 (m/z+H)

Ejemplo # 286

- 321 -

Preparación de ácido 6-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2-naftoico

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y ácido 6-amino-2-naftoico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 384,1422 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,767 min - masa encontrada: 385 (m/z+H)

Ejemplo # 287

Preparación de ácido 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzoico

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y ácido 3-aminobenzoico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 334,1242 g/mol

- 322 -

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,827 min - masa encontrada: 335 (m/z+H)

Ejemplo # 288

Preparación de ácido 4'-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y ácido 4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 410,1612 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,035 min - masa encontrada: 411 (m/z+H)

Ejemplo # 289

Preparación de 1-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-aminofenil)-3-(m-tolil)urea (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El

- 323 -

residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 438,2115 g/mol

5 HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,37 min - masa encontrada: 439 (m/z+H)

Ejemplo # 290

Preparación de ácido 2-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenoxi)acético

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y ácido 2-(4-aminofenoxi)acético (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 364,1382 g/mol

20 HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,956 min - masa encontrada: 365 (m/z+H)

Ejemplo # 291

Preparación de 6-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco,

328

- 324 -

3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 361,1363 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,699 min - masa encontrada: 362 (m/z+H)

Ejemplo # 292

Preparación de 1,1-dióxido de 4-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)tiomorfolina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1,1-dióxido de 4-(4-aminofenil)tiomorfolina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 423,1667 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,876 min - masa encontrada: 424 (m/z+H)

227

Ejemplo # 293

Preparación de 8-metoxi-N-(4-tiomorfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-tiomorfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 391,1779 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,931 min - masa encontrada: 392 (m/z+H)

Ejemplo # 294

Preparación de 8-metoxi-N-(2-metilisoindolin-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metilisoindolin-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

328

- 326 -

masa exacta: 345,1870 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 0,557 min - masa encontrada: 346 (m/z+H)

Ejemplo # 295

5 Preparación de (3-metoxi-4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-amino-3-metoxifenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona (2 eq., 0,3
10 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
15 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 529,3362 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 0,59 min - masa encontrada: 530 (m/z+H)

20 ----

Ejemplo # 296

Preparación de ácido 3-((8-hidroxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzoico

4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-ol (0,16 mmol) y ácido 3-aminobenzoico (2 eq., 0,3 mmol)
25 se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

- 327 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 320,1047 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 2,77 min - masa encontrada: 321 (m/z+H)

Ejemplo # 297

Preparación de 1-(4-((6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea

4-cloro-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-aminofenil)-3-(m-tolil)urea (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 468,2254 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,341 min - masa encontrada: 469 (m/z+H)

Ejemplo # 298

Preparación de 1-(4-((7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea

230

- 328 -

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-aminofenil)-3-(m-tolil)urea (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 438,2115 g/mol
HPLC-MS: método analítico D
tr: 5,139 min - masa encontrada: 439 (m/z+H)

Ejemplo # 299

Preparación de 1-(4-((7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea

4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-aminofenil)-3-(m-tolil)urea (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 468,2253 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,907 min - masa encontrada: 469 (m/z+H)

Ejemplo # 300

Preparación de N-(2-(dimetilamino)etil)-4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-N-metilbenzamida

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

10 La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15 masa exacta: 418,2524 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,83 min - masa encontrada: 419 (m/z+H)

Ejemplo # 301

20 Preparación de 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA

- 330 -

(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 431,2338 g/mol

5 HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,41 min - masa encontrada: 432 (m/z+H)

Ejemplo # 302

Preparación de azetidin-1-il(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)metanona

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(azetidin-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

15 La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 373,1808 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,30 min - masa encontrada: 374 (m/z+H)

Ejemplo # 303

25 Preparación de 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-amino-N,N-dimetilbenzamida (2

- 331 -

eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 361,1814 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,12 min - masa encontrada: 362 (m/z+H)

Ejemplo # 304

Preparación de (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 430,2519 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,83 min - masa encontrada: 431 (m/z+H)

Ejemplo # 305

Preparación de 1-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzoil)piperidin-4-ona

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-aminobenzoil)piperidin-4-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 415,1942 g/mol

10 HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,12 min - masa encontrada: 416 (m/z+H)

15 ----

Ejemplo # 306

Preparación de (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)metanona

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

25

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 459,2276 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,38 min - masa encontrada: 460 (m/z+H)

5

Ejemplo # 307

Preparación de (3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)metanona

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 430,2519 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,89 min - masa encontrada: 431 (m/z+H)

Ejemplo # 308

Preparación de 8-metoxi-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas

336

- 334 -

(2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 359,2065 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,77 min - masa encontrada: 360 (m/z+H)

10 ----

Ejemplo # 309

Preparación de 8-metoxi-N-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

15 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y pentafluoruro de 3-aminofenilazufre (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20

masa exacta: 416,0869 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

25

tr: 7,747 min - masa encontrada: 417 (m/z+H)

Ejemplo # 310

Preparación de N-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-fluoroanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

10 semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 308,1238 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4 min - masa encontrada: 309 (m/z+H)

15 Ejemplo # 311

Preparación de N-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-difluoroanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

25 semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 326,1117 g/mol

- 336 -

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,31 min - masa encontrada: 327 (m/z+H)

Ejemplo # 312

Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)acetamida

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se
10 irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó
15 en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 401,1256 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,89 min - masa encontrada: 402 (m/z+H)

Ejemplo # 313

20 Preparación de 3-((6-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)amino)propan-1-ol

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-((6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)amino)propan-1-ol (2 eq., 0,3
25 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

- 337 -

evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

5 masa exacta: 418,2072 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,136 min - masa encontrada: 419 (m/z+H)

Ejemplo # 314

10 Preparación de N6-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N3-fenetil-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3,6-diamina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N3-fenetil-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3,6-diamina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 464,2305 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,322 min - masa encontrada: 465 (m/z+H)

Ejemplo # 315

25 Preparación de N-(3,5-difluorofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

240

- 338 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,5-difluoroanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

5

10 masa exacta: 326,1117 g/mol
HPLC-MS: método analítico D
tr: 6,98 min - masa encontrada: 327 (m/z+H)

Ejemplo # 316

Preparación de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

15

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-fluoro-4-metilanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20

25 masa exacta: 322,1433 g/mol
HPLC-MS: método analítico D
tr: 5,191 min - masa encontrada: 323 (m/z+H)

341

Ejemplo # 317

Preparación de 8-metoxi-N-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4,5-trifluoroanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
10 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 344,0996 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

15 tr: 7,303 min - masa encontrada: 345 (m/z+H)

Ejemplo # 318

Preparación de 8-metoxi-N-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-nitroanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
25 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

342

- 340 -

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 335,1172 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 7,227 min - masa encontrada: 336 (m/z+H)

Ejemplo # 319

Preparación de 8-metoxi-N-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-metoxi-4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 405,2148 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,996 min - masa encontrada: 406 (m/z+H)

Ejemplo # 320

Preparación de 8-metoxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-(metilsulfonil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

243

- 341 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 368,1158 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,716 min - masa encontrada: 370 (m/z+H)

Ejemplo # 321

Preparación de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)propan-2-ol

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 456,1162 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 6,425 min - masa encontrada: 457 (m/z+H)

Ejemplo # 322

Preparación de (4-((8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

344

4-cloro-8-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 375,1744 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,249 min - masa encontrada: 376 (m/z+H)

Ejemplo # 323

Preparación de 1-(4-(4-((8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

4-cloro-8-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 404,2064 g/mol

345

- 343 -

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,104 min - masa encontrada: 405 (m/z+H)

Ejemplo # 324

Preparación de 6-((8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

4-cloro-8-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 349,1103 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,913 min - masa encontrada: 350 (m/z+H)

Ejemplo # 325

Preparación de 8-fluoro-N-(4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se

- 344 -

disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 363,1749 g/mol

5 HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,964 min - masa encontrada: 364 (m/z+H)

Ejemplo # 326

Preparación de 8-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

10 4-cloro-8-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de
15 reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 376,2125 g/mol

20 HPLC-MS: método analítico K

tr: 2,316 min - masa encontrada: 377 (m/z+H)

Ejemplo # 327

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

25 4-cloro-8-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de

microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 338,1377 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,006 min - masa encontrada: 339 (m/z+H)

Ejemplo # 328

Preparación de N-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(difluorometoxi)-3-metoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 386,1396 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,34 min - masa encontrada: 387 (m/z+H)

Ejemplo # 329

346

- 346 -

Preparación de N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 376,1070 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 8,413 min - masa encontrada: 377 (m/z+H)

15 ----

Ejemplo # 330

Preparación de N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

249

- 347 -

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 392,1015 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 7,887 min - masa encontrada: 393 (m/z+H)

5

Ejemplo # 331

Preparación de N-(2,3-dimetoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2,3-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
15 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1638 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,507 min - masa encontrada: 352 (m/z+H)

20

Ejemplo # 332

Preparación de N-(2,4-dimetoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

25 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

258

- 348 -

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1637 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,22 min - masa encontrada: 352 (m/z+H)

Ejemplo # 333

Preparación de 8-yodo-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-yodo-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 484,1185 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,25 min - masa encontrada: 485 (m/z+H)

Ejemplo # 334

Preparación de 6-((7-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

35

- 349 -

4-cloro-7-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 349,1102 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,856 min - masa encontrada: 350 (m/z+H)

Ejemplo # 335

Preparación de 7-fluoro-N-(4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-7-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 363,1748 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

332

- 350 -

tr: 3,846 min - masa encontrada: 364 (m/z+H)

Ejemplo # 336

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

5 4-cloro-7-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
10 evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 338,1377 g/mol

15 HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,269 min - masa encontrada: 339 (m/z+H)

Ejemplo # 337

Preparación de 7-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

20 4-cloro-7-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de
25 reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 376,2125 g/mol

HPLC-MS: método analítico K

tr: 2,39 min - masa encontrada: 377 (m/z+H)

5 -----

Ejemplo # 338

Preparación de 9-metoxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

10 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-(metilsulfonil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
15 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 368,1157 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,01 min - masa encontrada: 369 (m/z+H)

20 -----

Ejemplo # 339

Preparación de 7-((9-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

25 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en

- 352 -

un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 359,1613 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,03 min - masa encontrada: 360 (m/z+H)

Ejemplo # 340

Preparación de 1-(4-(4-((9-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 416,2323 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,14 min - masa encontrada: 417 (m/z+H)

Ejemplo # 341

Preparación de N-(3,5-dimetoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,5-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1638 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,111 min - masa encontrada: 351 (m/z+H)

15 Ejemplo # 342

Preparación de (4-((7-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

20 4-cloro-7-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 25 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 375,1743 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,78 min - masa encontrada: 376 (m/z+H)

Ejemplo # 343

5 Preparación de 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

15

masa exacta: 397,1478 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 6,424 min - masa encontrada: 398 (m/z+H)

20 Ejemplo # 344

Preparación de N-ciclopropil-3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)bencenosulfonamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-amino-N-ciclopropilbencenosulfonamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante

25

5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 409,1473 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,619 min - masa encontrada: 410 (m/z+H)

Ejemplo # 345

10 Preparación de N-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 357,1524 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,381 min - masa encontrada: 358 (m/z+H)

Ejemplo # 346

25 Preparación de 8-metoxi-N-(3-(metilsulfinil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

- 356 -

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-(metilsulfinil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 352,1213 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,752 min - masa encontrada: 353 (m/z+H)

Ejemplo # 347

Preparación de N-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 357,1524 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,707 min - masa encontrada: 358 (m/z+H)

Ejemplo # 348

Preparación de 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-N-metilbencenosulfonamida

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-amino-N-metilbencenosulfonamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El
10 residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 383,1283 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

15 tr: 4,283 min - masa encontrada: 384 (m/z+H)

Ejemplo # 349

Preparación de 8-metoxi-N-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

20 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-(morfolinosulfonil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se
25 disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

266

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 439,1611 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,78 min - masa encontrada: 440 (m/z+H)

5

Ejemplo # 350

Preparación de 8-metoxi-N-(3-
((trifluorometil)sulfonil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina

10 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 3-
((trifluorometil)sulfonil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se
suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas
(2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla
de reacción se irradió en un reactor de microondas durante
15 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó
sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA
(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de
microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se
concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y
se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 422,0794 g/mol

20

HPLC-MS: método analítico D

tr: 7,966 min - masa encontrada: 423 (m/z+H)

Ejemplo # 351

Preparación de 2-((3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
4-il)amino)fenil)sulfonil)etan-1-ol

25

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolina (0,16 mmol) y 2-((3-aminofenil)sulfonil)etan-1-
ol (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml)

261

- 359 -

5 en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1. masa exacta: 398,1296 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,995 min - masa encontrada: 399 (m/z+H)

10 ----

Ejemplo # 352

Preparación de 9-metoxi-N-(2-metilisoindolin-5-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

15 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2-metilisoindolin-5-amina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20

masa exacta: 345,1869 g/mol

HPLC-MS: método analítico K

tr: 2,24 min - masa encontrada: 345 (m/z+H)

25 ----

Ejemplo # 353

- 360 -

Preparación de N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-((dimetilamino)metil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,2069 g/mol

HPLC-MS: método analítico K

tr: 2,32 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 354

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-8-yodo-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-yodo-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 446,0438 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,553 min - masa encontrada: 447 (m/z+H)

Ejemplo # 355

Preparación de 8-yodo-N-(4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-yodo-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 471,0809 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,438 min - masa encontrada: 472 (m/z+H)

Ejemplo # 356

Preparación de (4-((8-yodo-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

4-cloro-8-yodo-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla

264

de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 483,0804 g/mol

5 HPLC-MS: método analítico L

tr: 5,219 min - masa encontrada: 484 (m/z+H)

Ejemplo # 357

Preparación de 1-(4-(4-((8-yodo-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

10 4-cloro-8-yodo-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

15 La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 512,1124 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,101 min - masa encontrada: 513 (m/z+H)

Ejemplo # 358

25 Preparación de 4-fluoro-N-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)benzamida

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y N-(4-aminofenil)-4-

- 363 -

fluorobenzamida (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 427,1673 g/mol
HPLC-MS: método analítico L
tr: 1,104 min - masa encontrada: 428 (m/z+H)

Ejemplo # 359

Preparación de 8-metoxi-N-(4-morfolino-3-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-morfolino-3-nitroanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 420,1822 g/mol
HPLC-MS: método analítico D
tr: 6,145 min - masa encontrada: 421 (m/z+H)

Ejemplo # 360

Preparación de N-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

5 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 2,4-difluoroanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
10 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 326,1117 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

15 tr: 4,99 min - masa encontrada: 327 (m/z+H)

Ejemplo # 361

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

20 4-cloro-9-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en
25 un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

- 365 -

masa exacta: 338,1377 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 2,81 min - masa encontrada: 339 (m/z+H)

Ejemplo # 362

5 Preparación de 9-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

10 4-cloro-9-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-(metilsulfonil)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC
15 semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 356,0898 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 6,24 min - masa encontrada: 357 (m/z+H)

Ejemplo # 363

20 Preparación de 9-fluoro-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

25 4-cloro-9-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin

purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

5 masa exacta: 459,3026 g/mol
HPLC-MS: método analítico K
tr: 2,35 min - masa encontrada: 460 (m/z+H)

Ejemplo # 364

10 Preparación de 9-fluoro-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina

4-cloro-9-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina (0,16 mmol) y 3-fluoro-4-morfolinoanilina (2 eq., 0,3 mmol) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), HCl se añadió en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

20 masa exacta: 381,1627 g/mol
HPLC-MS: método analítico K
tr: 6,38 min - masa encontrada: 382 (m/z+H)

DATOS BIOLÓGICOS

25 Actividades de SYK:

Ki menor que 10 nM:

268

5 Ejemplo #40; Ejemplo #43; Ejemplo #47; Ejemplo #56;
Ejemplo #67; Ejemplo #85; Ejemplo #93; Ejemplo #97; Ejemplo
#118; Ejemplo #164; Ejemplo #169; Ejemplo #177; Ejemplo
#184; Ejemplo #187; Ejemplo #188; Ejemplo #197; Ejemplo
#209; Ejemplo #217; Ejemplo #222; Ejemplo #226; Ejemplo
#233; Ejemplo #246; Ejemplo #251; Ejemplo #257; Ejemplo
#263; Ejemplo #266; Ejemplo #270; Ejemplo #271; Ejemplo
#272; Ejemplo #291; Ejemplo #292; Ejemplo #293; Ejemplo
#318; Ejemplo #333; Ejemplo #358; Ejemplo #359; Ejemplo
#362;

Ki entre 10nM y 100nM:

10 Ejemplo #6; Ejemplo #10; Ejemplo #13; Ejemplo #15;
Ejemplo #34; Ejemplo #38; Ejemplo #39; Ejemplo #41; Ejemplo
#42; Ejemplo #44; Ejemplo #45; Ejemplo #46; Ejemplo #50;
Ejemplo #51; Ejemplo #53; Ejemplo #54; Ejemplo #55; Ejemplo
#57; Ejemplo #58; Ejemplo #60; Ejemplo #61; Ejemplo #66;
Ejemplo #71; Ejemplo #73; Ejemplo #74; Ejemplo #77; Ejemplo
15 #78; Ejemplo #84; Ejemplo #86; Ejemplo #88; Ejemplo #91;
Ejemplo #92; Ejemplo #94; Ejemplo #95; Ejemplo #96; Ejemplo
#100; Ejemplo #101; Ejemplo #102; Ejemplo #103; Ejemplo
#104; Ejemplo #105; Ejemplo #107; Ejemplo #109; Ejemplo
#111; Ejemplo #112; Ejemplo #113; Ejemplo #115; Ejemplo
#120; Ejemplo #121; Ejemplo #122; Ejemplo #123; Ejemplo
20 #124; Ejemplo #125; Ejemplo #128; Ejemplo #132; Ejemplo
#133; Ejemplo #134; Ejemplo #135; Ejemplo #136; Ejemplo
#142; Ejemplo #147; Ejemplo #150; Ejemplo #151; Ejemplo
#152; Ejemplo #159; Ejemplo #160; Ejemplo #161; Ejemplo
#162; Ejemplo #163; Ejemplo #165; Ejemplo #166; Ejemplo
#167; Ejemplo #168; Ejemplo #170; Ejemplo #171; Ejemplo
25 #172; Ejemplo #173; Ejemplo #175; Ejemplo #176; Ejemplo
#178; Ejemplo #179; Ejemplo #181; Ejemplo #182; Ejemplo
#183; Ejemplo #185; Ejemplo #189; Ejemplo #192; Ejemplo

5 #193; Ejemplo #195; Ejemplo #196; Ejemplo #199; Ejemplo
#201; Ejemplo #202; Ejemplo #203; Ejemplo #206; Ejemplo
#207; Ejemplo #208; Ejemplo #216; Ejemplo #219; Ejemplo
#224; Ejemplo #228; Ejemplo #232; Ejemplo #234; Ejemplo
#235; Ejemplo #237; Ejemplo #238; Ejemplo #239; Ejemplo
#240; Ejemplo #241; Ejemplo #242; Ejemplo #243; Ejemplo
#244; Ejemplo #247; Ejemplo #250; Ejemplo #254; Ejemplo
#255; Ejemplo #256; Ejemplo #259; Ejemplo #260; Ejemplo
#261; Ejemplo #262; Ejemplo #264; Ejemplo #265; Ejemplo
#267; Ejemplo #268; Ejemplo #273; Ejemplo #274; Ejemplo
10 #276; Ejemplo #277; Ejemplo #280; Ejemplo #281; Ejemplo
#282; Ejemplo #283; Ejemplo #284; Ejemplo #286; Ejemplo
#289; Ejemplo #290; Ejemplo #294; Ejemplo #300; Ejemplo
#301; Ejemplo #302; Ejemplo #308; Ejemplo #310; Ejemplo
#311; Ejemplo #313; Ejemplo #314; Ejemplo #317; Ejemplo
#319; Ejemplo #324; Ejemplo #325; Ejemplo #326; Ejemplo
#334; Ejemplo #335; Ejemplo #336; Ejemplo #337; Ejemplo
15 #339; Ejemplo #340; Ejemplo #343; Ejemplo #344; Ejemplo
#348; Ejemplo #353; Ejemplo #355; Ejemplo #357; Ejemplo
#363;

Ki entre 100nM y 1000nM:

20 Ejemplo #2; Ejemplo #3; Ejemplo #4; Ejemplo #5;
Ejemplo #8; Ejemplo #17; Ejemplo #22; Ejemplo #23; Ejemplo
#24; Ejemplo #25; Ejemplo #26; Ejemplo #27; Ejemplo #28;
Ejemplo #30; Ejemplo #35; Ejemplo #37; Ejemplo #49; Ejemplo
#52; Ejemplo #59; Ejemplo #72; Ejemplo #75; Ejemplo #76;
Ejemplo #79; Ejemplo #81; Ejemplo #82; Ejemplo #83; Ejemplo
#87; Ejemplo #90; Ejemplo #98; Ejemplo #99; Ejemplo #106;
Ejemplo #108; Ejemplo #110; Ejemplo #114; Ejemplo #117;
25 Ejemplo #119; Ejemplo #126; Ejemplo #131; Ejemplo #138;
Ejemplo #139; Ejemplo #141; Ejemplo #144; Ejemplo #146;
Ejemplo #148; Ejemplo #154; Ejemplo #156; Ejemplo #157;

- 369 -

Ejemplo #158; Ejemplo #190; Ejemplo #191; Ejemplo #194;
Ejemplo #198; Ejemplo #200; Ejemplo #210; Ejemplo #211;
Ejemplo #212; Ejemplo #213; Ejemplo #214; Ejemplo #218;
Ejemplo #220; Ejemplo #221; Ejemplo #223; Ejemplo #225;
Ejemplo #227; Ejemplo #229; Ejemplo #230; Ejemplo #231;
5 Ejemplo #236; Ejemplo #245; Ejemplo #248; Ejemplo #249;
Ejemplo #252; Ejemplo #253; Ejemplo #258; Ejemplo #269;
Ejemplo #275; Ejemplo #278; Ejemplo #279; Ejemplo #285;
Ejemplo #287; Ejemplo #288; Ejemplo #296; Ejemplo #297;
Ejemplo #299; Ejemplo #303; Ejemplo #309; Ejemplo #312;
Ejemplo #315; Ejemplo #320; Ejemplo #321; Ejemplo #323;
10 Ejemplo #327; Ejemplo #328; Ejemplo #331; Ejemplo #332;
Ejemplo #338; Ejemplo #341; Ejemplo #342; Ejemplo #345;
Ejemplo #346; Ejemplo #347; Ejemplo #349; Ejemplo #350;
Ejemplo #351; Ejemplo #354; Ejemplo #356; Ejemplo #361;

Actividades de LRRK2:

15 IC50 menor que 10 nM:
Ejemplo #77; Ejemplo #85; Ejemplo #88; Ejemplo #93;
Ejemplo #286; Ejemplo #302;
IC50 entre 10nM y 100nM:
Ejemplo #42; Ejemplo #44; Ejemplo #47; Ejemplo #51;
Ejemplo #54; Ejemplo #56; Ejemplo #74; Ejemplo #87; Ejemplo
20 #94; Ejemplo #95; Ejemplo #96; Ejemplo #97; Ejemplo #109;
Ejemplo #111; Ejemplo #118; Ejemplo #120; Ejemplo #131;
Ejemplo #132; Ejemplo #147; Ejemplo #150; Ejemplo #161;
Ejemplo #164; Ejemplo #165; Ejemplo #169; Ejemplo #183;
Ejemplo #187; Ejemplo #188; Ejemplo #192; Ejemplo #198;
Ejemplo #199; Ejemplo #202; Ejemplo #203; Ejemplo #209;
25 Ejemplo #234; Ejemplo #235; Ejemplo #237; Ejemplo #240;
Ejemplo #266; Ejemplo #269; Ejemplo #271; Ejemplo #272;
Ejemplo #277; Ejemplo #281; Ejemplo #291; Ejemplo #292;

- 370 -

Ejemplo #293; Ejemplo #295; Ejemplo #300; Ejemplo #301;
Ejemplo #303; Ejemplo #305; Ejemplo #306; Ejemplo #313;
Ejemplo #314; Ejemplo #339; Ejemplo #340; Ejemplo #344;
Ejemplo #348; Ejemplo #352; Ejemplo #353; Ejemplo #363;

IC50 entre 100nM y 1000nM:

5 Ejemplo #3; Ejemplo #13; Ejemplo #15; Ejemplo #34;
Ejemplo #37; Ejemplo #38; Ejemplo #39; Ejemplo #40; Ejemplo
#43; Ejemplo #45; Ejemplo #46; Ejemplo #48; Ejemplo #49;
Ejemplo #50; Ejemplo #52; Ejemplo #53; Ejemplo #55; Ejemplo
#57; Ejemplo #59; Ejemplo #61; Ejemplo #66; Ejemplo #67;
Ejemplo #71; Ejemplo #73; Ejemplo #78; Ejemplo #81; Ejemplo
10 #84; Ejemplo #86; Ejemplo #92; Ejemplo #98; Ejemplo #100;
Ejemplo #101; Ejemplo #102; Ejemplo #103; Ejemplo #104;
Ejemplo #105; Ejemplo #106; Ejemplo #107; Ejemplo #108;
Ejemplo #112; Ejemplo #113; Ejemplo #114; Ejemplo #115;
Ejemplo #117; Ejemplo #119; Ejemplo #121; Ejemplo #122;
Ejemplo #124; Ejemplo #125; Ejemplo #126; Ejemplo #127;
15 Ejemplo #128; Ejemplo #133; Ejemplo #134; Ejemplo #135;
Ejemplo #136; Ejemplo #138; Ejemplo #142; Ejemplo #144;
Ejemplo #145; Ejemplo #148; Ejemplo #151; Ejemplo #152;
Ejemplo #160; Ejemplo #162; Ejemplo #163; Ejemplo #166;
Ejemplo #167; Ejemplo #168; Ejemplo #170; Ejemplo #171;
Ejemplo #172; Ejemplo #173; Ejemplo #175; Ejemplo #177;
20 Ejemplo #179; Ejemplo #181; Ejemplo #184; Ejemplo #185;
Ejemplo #189; Ejemplo #193; Ejemplo #195; Ejemplo #196;
Ejemplo #200; Ejemplo #201; Ejemplo #206; Ejemplo #207;
Ejemplo #208; Ejemplo #215; Ejemplo #216; Ejemplo #221;
Ejemplo #222; Ejemplo #223; Ejemplo #224; Ejemplo #225;
Ejemplo #228; Ejemplo #229; Ejemplo #230; Ejemplo #232;
25 Ejemplo #236; Ejemplo #238; Ejemplo #239; Ejemplo #241;
Ejemplo #242; Ejemplo #243; Ejemplo #244; Ejemplo #245;
Ejemplo #246; Ejemplo #247; Ejemplo #248; Ejemplo #250;

Ejemplo #251; Ejemplo #252; Ejemplo #253; Ejemplo #254;
Ejemplo #255; Ejemplo #256; Ejemplo #257; Ejemplo #258;
Ejemplo #259; Ejemplo #262; Ejemplo #264; Ejemplo #268;
Ejemplo #270; Ejemplo #273; Ejemplo #274; Ejemplo #279;
Ejemplo #280; Ejemplo #282; Ejemplo #283; Ejemplo #284;
5 Ejemplo #285; Ejemplo #290; Ejemplo #294; Ejemplo #296;
Ejemplo #304; Ejemplo #307; Ejemplo #308; Ejemplo #310;
Ejemplo #312; Ejemplo #317; Ejemplo #319; Ejemplo #320;
Ejemplo #321; Ejemplo #323; Ejemplo #324; Ejemplo #325;
Ejemplo #328; Ejemplo #333; Ejemplo #338; Ejemplo #343;
Ejemplo #346; Ejemplo #351; Ejemplo #355; Ejemplo #356;
10 Ejemplo #357; Ejemplo #361; Ejemplo #362; Ejemplo #364;

Actividades de MYLK:

IC50 menor que 5000 nM:

Ejemplo #13; Ejemplo #34; Ejemplo #38; Ejemplo #39;
Ejemplo #41; Ejemplo #42; Ejemplo #43; Ejemplo #44; Ejemplo
15 #49; Ejemplo #52; Ejemplo #53; Ejemplo #55; Ejemplo #56;
Ejemplo #57; Ejemplo #58; Ejemplo #67; Ejemplo #71; Ejemplo
#73; Ejemplo #84; Ejemplo #86; Ejemplo #87; Ejemplo #98;
Ejemplo #102; Ejemplo #111; Ejemplo #112; Ejemplo #116;
Ejemplo #118; Ejemplo #120; Ejemplo #121; Ejemplo #122;
Ejemplo #126; Ejemplo #127; Ejemplo #128; Ejemplo #131;
20 Ejemplo #132; Ejemplo #133; Ejemplo #134; Ejemplo #136;
Ejemplo #139; Ejemplo #142; Ejemplo #147; Ejemplo #148;
Ejemplo #150; Ejemplo #152; Ejemplo #160; Ejemplo #162;
Ejemplo #163; Ejemplo #164; Ejemplo #165; Ejemplo #166;
Ejemplo #167; Ejemplo #169; Ejemplo #171; Ejemplo #172;
Ejemplo #179; Ejemplo #183; Ejemplo #184; Ejemplo #185;
25 Ejemplo #187; Ejemplo #188; Ejemplo #192; Ejemplo #193;
Ejemplo #194; Ejemplo #195; Ejemplo #199; Ejemplo #201;
Ejemplo #202; Ejemplo #203; Ejemplo #206; Ejemplo #208;

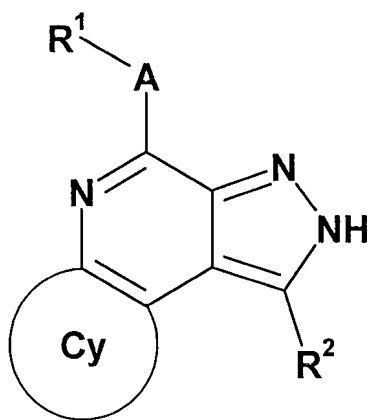
5 Ejemplo #209; Ejemplo #221; Ejemplo #222; Ejemplo #223;
Ejemplo #228; Ejemplo #229; Ejemplo #230; Ejemplo #232;
Ejemplo #233; Ejemplo #234; Ejemplo #235; Ejemplo #236;
Ejemplo #237; Ejemplo #238; Ejemplo #239; Ejemplo #240;
Ejemplo #241; Ejemplo #242; Ejemplo #243; Ejemplo #245;
Ejemplo #246; Ejemplo #248; Ejemplo #251; Ejemplo #252;
Ejemplo #253; Ejemplo #254; Ejemplo #255; Ejemplo #257;
Ejemplo #258; Ejemplo #259; Ejemplo #261; Ejemplo #262;
Ejemplo #263; Ejemplo #264; Ejemplo #266; Ejemplo #268;
Ejemplo #269; Ejemplo #270; Ejemplo #271; Ejemplo #272;
Ejemplo #273; Ejemplo #276; Ejemplo #277; Ejemplo #278;
10 Ejemplo #280; Ejemplo #281; Ejemplo #282; Ejemplo #283;
Ejemplo #284; Ejemplo #286; Ejemplo #287; Ejemplo #290;
Ejemplo #291; Ejemplo #292; Ejemplo #294; Ejemplo #295;
Ejemplo #296; Ejemplo #300; Ejemplo #301; Ejemplo #303;
Ejemplo #304; Ejemplo #305; Ejemplo #306; Ejemplo #307;
Ejemplo #308; Ejemplo #320; Ejemplo #322; Ejemplo #323;
15 Ejemplo #324; Ejemplo #326; Ejemplo #327; Ejemplo #333;
Ejemplo #337; Ejemplo #338; Ejemplo #339; Ejemplo #340;
Ejemplo #341; Ejemplo #346; Ejemplo #348; Ejemplo #349;
Ejemplo #350; Ejemplo #352; Ejemplo #353; Ejemplo #354;
Ejemplo #360;

20 La Figura 1 muestra la correlación de LAD2-SYK

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

A es O, S, C=O, NR³ o CR⁴R⁵ (especialmente NH);

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R¹ es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, NO₂, N₃, OH, SH, NH₂ o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

328

R^4 es un átomo de hidrógeno, NO_2 , N_3 , OH, SH, NH_2 o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo; y

5 R^5 es un átomo de hidrógeno, NO_2 , N_3 , OH, SH, NH_2 o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

10 o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, o una formulación farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es NH.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 es H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , NO_2 , ciclopropilo, CN, N_3 , OH, SH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂ o NH_2 .

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo NO_2 , un grupo CF_3 o un grupo metilo.

20 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es NH y R^2 es H o CH_3 .

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

25 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido o un grupo

337

heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o un grupo arilheterocicloalquilo, heteroarilcicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres anillos y 9 a 20 átomos anulares; o en el que R^1 es un grupo de fórmula $-CH_2-Ar$ en la que Ar es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o un grupo arilheterocicloalquilo, heteroarilcicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres anillos y 9 a 20 átomos anulares.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es un grupo de fórmula $X^1-L^1-Y^1$ o un grupo de fórmula $X^1-L^1-Y^1-L^2-Z^1$ en las que

X^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

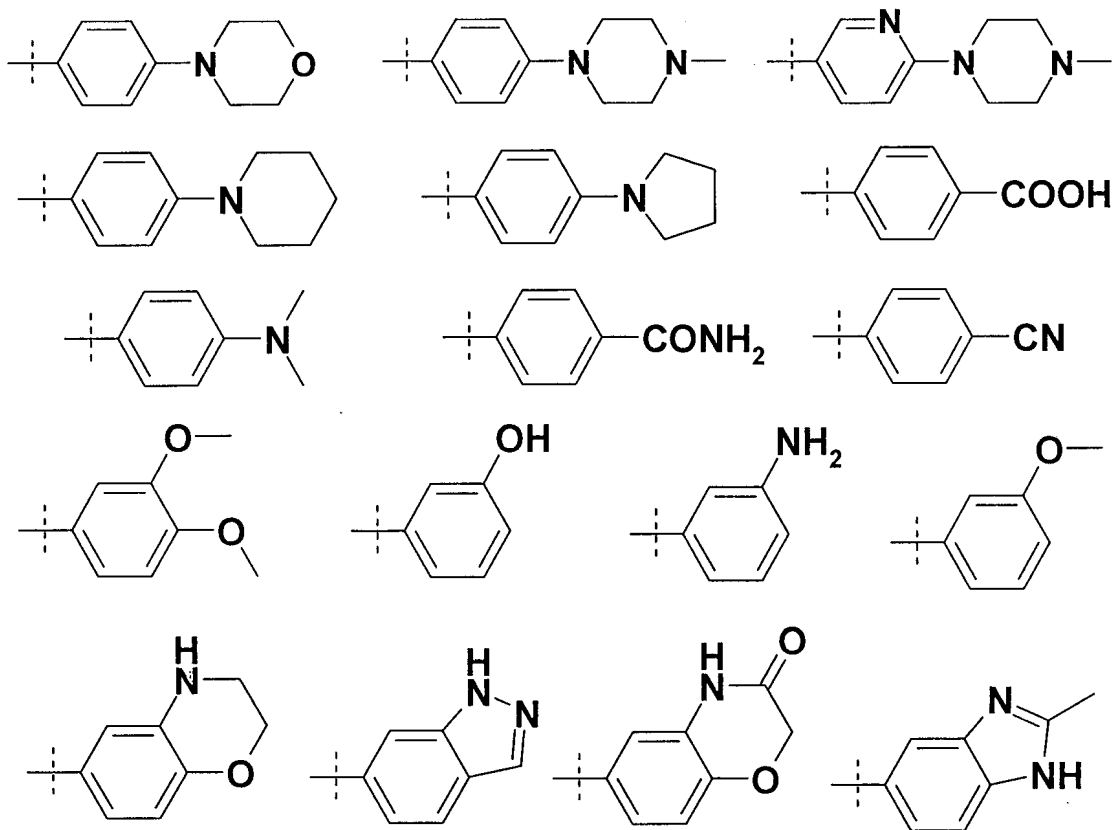
L^1 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$; $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$ o $-NH-C(=O)-NH-$;

Y^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

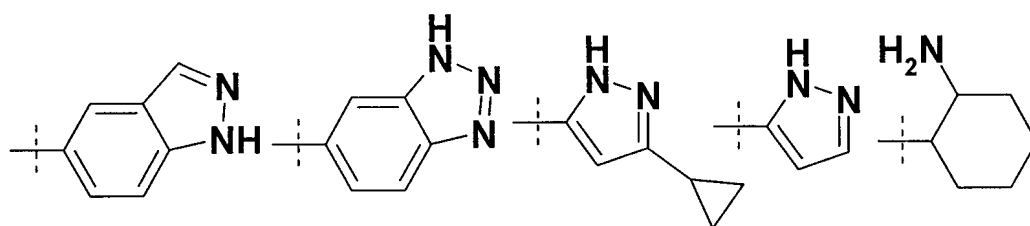
L^2 es un enlace o un grupo de fórmula $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; y

Z^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N.

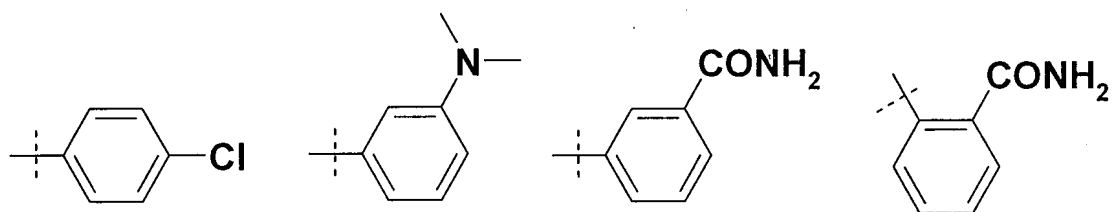
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 5, en el que R^1 se selecciona de los siguientes grupos:



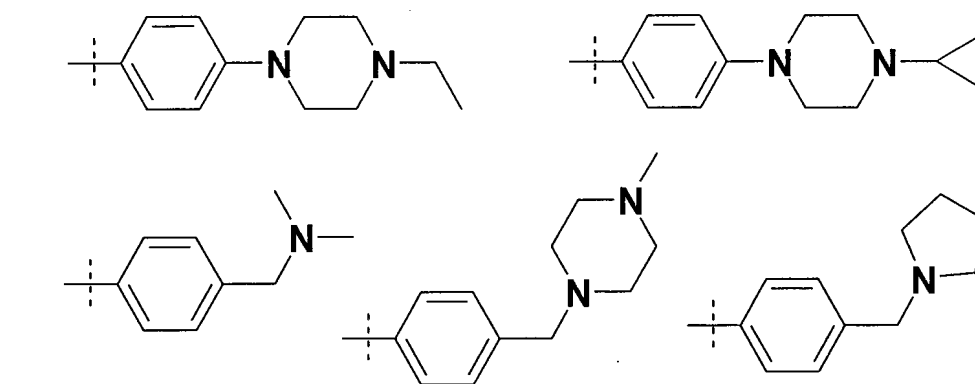
5



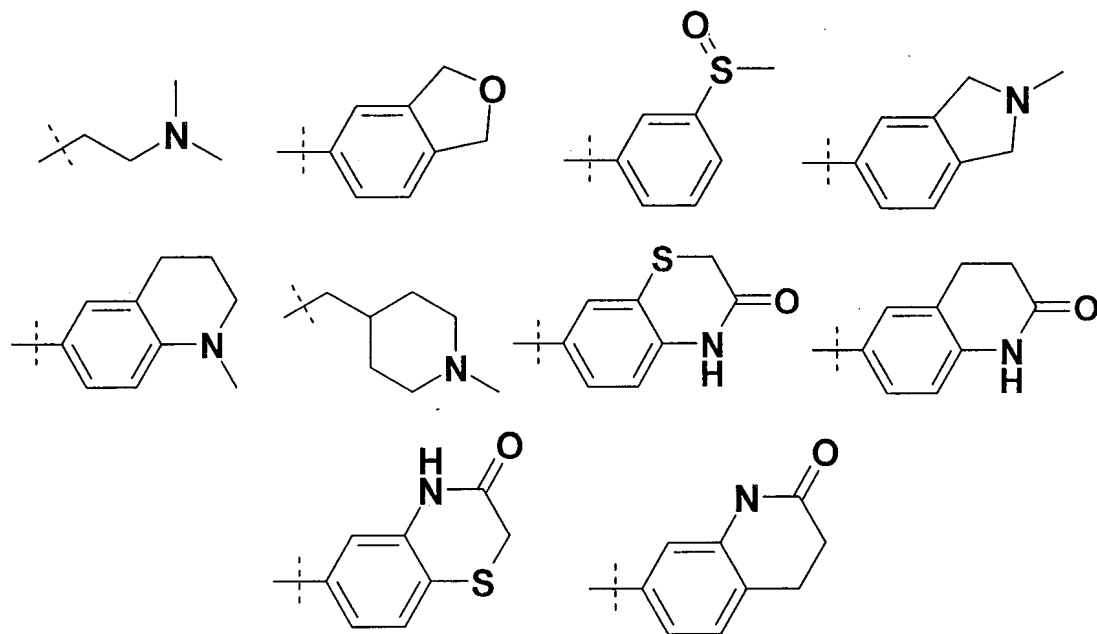
10



15



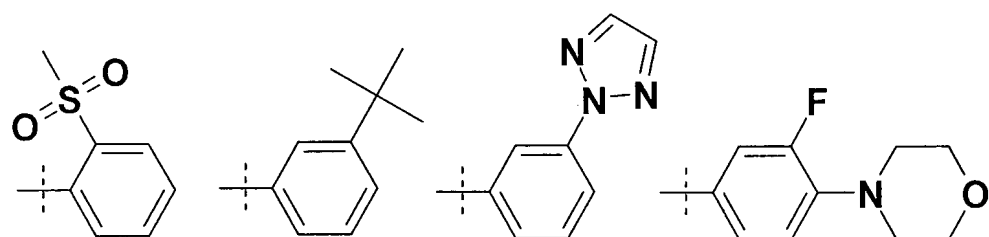
20



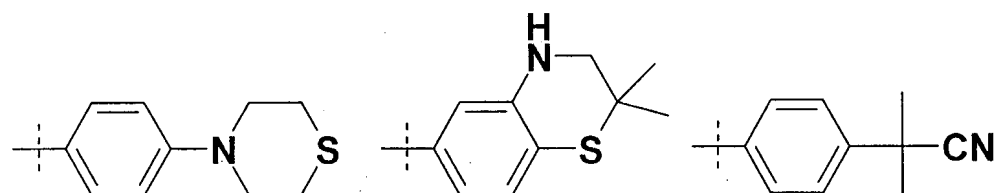
25

208

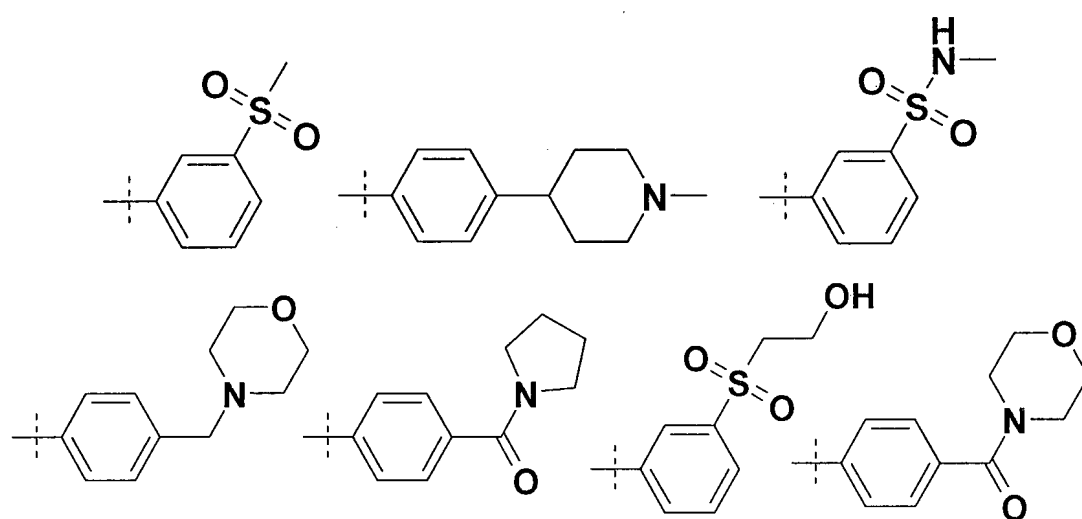
5



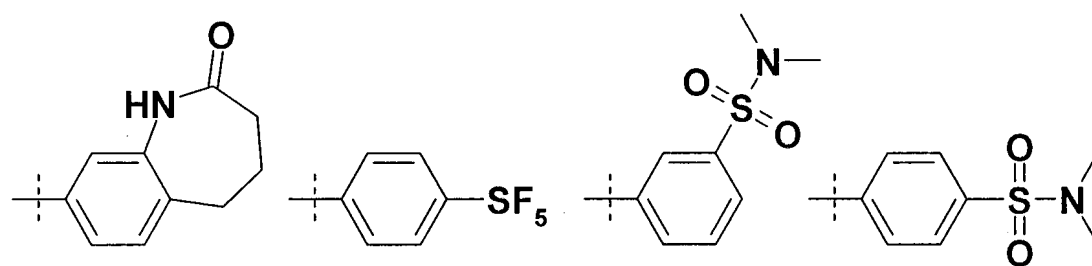
10



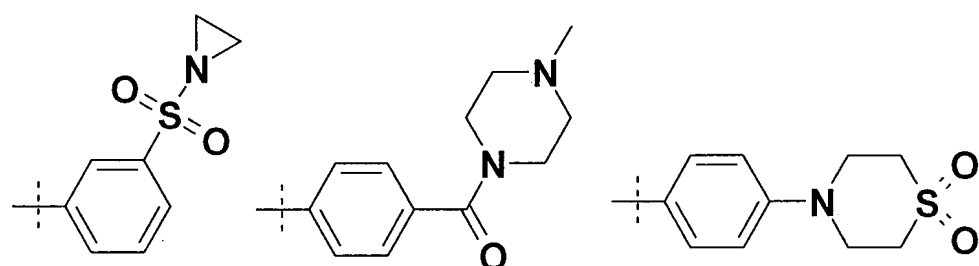
15



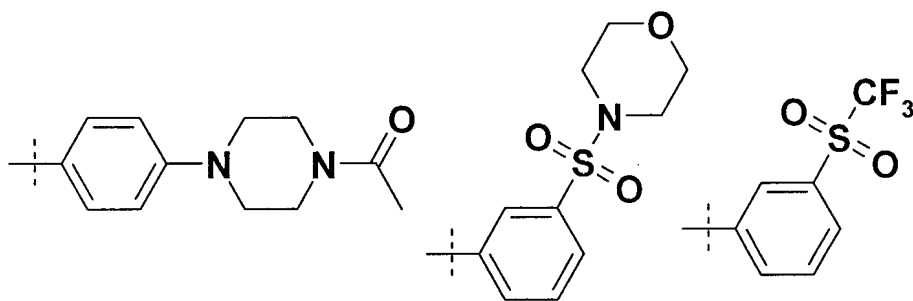
20



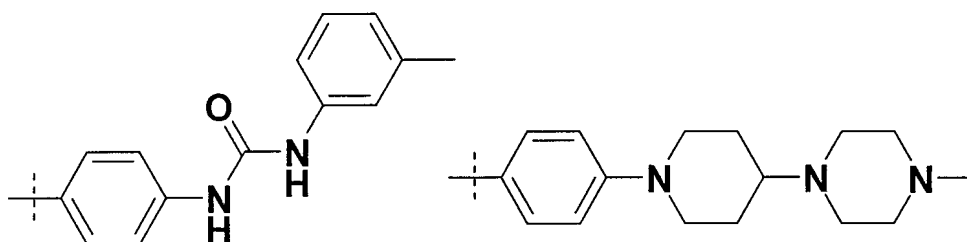
25



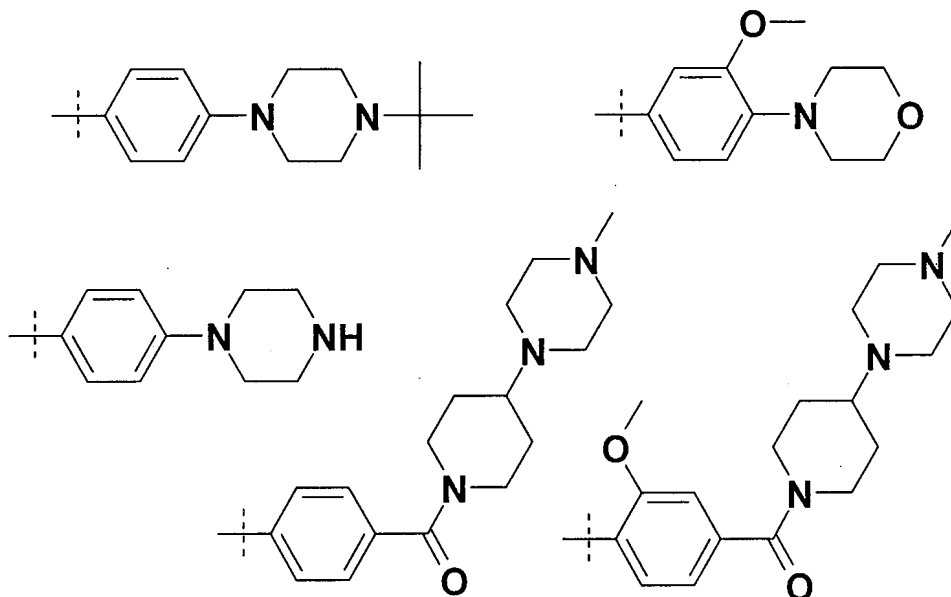
5



10



15



20

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Cy es un grupo fenileno opcionalmente sustituido o un grupo heteroarileno opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N.

25

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Cy es un grupo fenileno opcionalmente sustituido o un grupo piridileno opcionalmente sustituido, un grupo tiofenileno

opcionalmente sustituido o un grupo isotiazol opcionalmente sustituido.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 ejemplificado como sigue:

5 N-(m-tolil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4,5-trimetoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-fenil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-clorofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2-metoxietil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(tiofen-2-ilmetil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(6-metil-1H-indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-fenil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 15 8-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2H-indazol-6-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 4-((2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzoato de metilo; N-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2H-indazol-7-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2H-indazol-7-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 20 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(piridin-3-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin- 25

4-amina; N-(piridin-2-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; N-(5-bromopiridin-2-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
4-amina; N-(isoquinolin-3-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; N-(4-metilpiridin-2-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
4-amina; N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-3H-pirazolo[3,4-
5 c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-(1H-indazol-6-il)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-benzo[d]imidazol-5-
il)-8-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-
(1-metil-1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; 8-bromo-N-(1H-indazol-7-il)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(m-tolil)-2H-pirazolo[3,4-
10 c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-benzo[d]imidazol-5-
il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-
N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; 8-bromo-N-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-
15 il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-(4-
(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; N1-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
il)benceno-1,3-diamina; 8-bromo-N-(1H-indazol-5-il)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-((3H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-
20 ((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(1H-
benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)bencimidamida; 8-metoxi-N-(4-
(piperidin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
25 N1-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N4,N4-
dimetilbenceno-1,4-diamina; 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)amino)benzamida; N-(3,4-dimetoxifenil)-8-

metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridin-6-amina; ácido 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzoico; 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzamida; 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzonitrilo; 8-metoxi-N-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzonitrilo; N-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-amina; 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)piridin-2(1H)-ona; N-(2-etoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 5-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida; 8-metoxi-N-(2-fenoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3-fenoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 5-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; N-(1H-indol-5-il)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(aminometil)fenil)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indol-6-il)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N3,N3-dimetilbenceno-1,3-diamina; 8-metoxi-N-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1,N1-dietil-N4-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)benceno-1,4-

diamina; 8-metoxi-N-(4-(pirrolidin-1-il) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N3-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; 8-metoxi-N-(3-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 5 8-bromo-N-(4-(piperidin-1-il) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; N-(3-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 4-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) morfolin-3-ona; 10 N-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina; N-(4-morfolinofenil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridin-6-amina; N-(1H-indazol-5-il)-2-metoxi-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridin-6-amina; N-(1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c][1,7]naftiridin-4-amina; 15 7,8-dietoxi-N-(1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 6-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona; N-(5-(terc-butyl)-1H-pirazol-3-il)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 20 8-metoxi-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(1H-tetrazol-5-il) fenil)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-(1H-indol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 25 N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-(1-metilpiperidin-4-

266

il) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(6-morfolinopiridin-3-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-(2-metoxietoxi) fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-etoxi-3-metoxifenil)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1-(4-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)pirrolidin-2-ona; 8-metoxi-N-(4-tiomorfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 5-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) benzo[d]oxazol-2(3H)-ona; N-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 7-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)quinazolin-4-ol; 1,1-dióxido de 4-(4-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)tiomorfolina; 2-(4-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)acetamida; 3-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenol; N-(3,4-dietoxifenil)-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-bromo-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-((8-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona; 2-metoxi-5-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenol; 8-bromo-N-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3-metoxifenil)-N-metil-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)acetamida; 8-metoxi-N-(1H-pirazol-4-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridin-6-amina; N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-8-metoxi-2H-

382

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1-(3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)etan-1-ona; N-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)acetamida; 8-metoxi-N-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)bencenosulfonamida; 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)bencenosulfonamida; 7,8-dimetoxi-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7,8-dimetoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; N-(1H-indazol-6-il)-7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N2-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)piridin-2,6-diamina; 8-metoxi-N-(1,2,3-trimetil-1H-indol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N2-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)pirimidin-2,4-diamina; 8-metoxi-N-(5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2-metoxi-5-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)acetamida; N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-imidazol-2-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)etan-1-ona; N-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-6-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;

308

N-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-4,5-dimetiltiazol-2-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 5-((7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2-metoxifenol; 8-metoxi-N-(2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-4-metiltiazol-2-amina; N-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina; 8-metoxi-N-(4-fenoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-(piridin-4-ilmetil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benceno-1,2-diol; 8-metoxi-N-(4-(1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1-(4-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 8-metoxi-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-metoxi-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-

amina; N-(1H-indazol-6-il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-metoxi-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N4-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N1,N1,2-trimetilbenceno-1,4-diamina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)quinoxalin-2(1H)-ona; 8-metoxi-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2-fluoro-4-morfolinofenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; 5-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-1,3-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; N-(4-bencilfenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(2-metil-4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-N4-metil-N4-(1-metilpiperidin-4-il)benceno-1,4-diamina; 8-metoxi-N-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-

590

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 4-((1H-indazol-6-il)amino)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo; N-(9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 9-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 9-metoxi-N-(4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N1-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina; 8-metoxi-N-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1-metil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-6-il)-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 2-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-N-(4-metoxifenetil)acetamida; 4-((3,4-dimetoxifenil)amino)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo; 4-(4-morfolinofenil)amino)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo; N-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-7H-

389

isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridin-5-amina; N-(1H-indazol-6-il)-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridin-5-amina; 1-metil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridin-5-amina; 8-metoxi-N-(3-(piperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2-(dietilamino)etil)-4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzamida; 8-metoxi-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-((8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 4-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo; 4-((1H-indazol-6-il)amino)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo; 8-metoxi-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona; (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(morfolino)metanona; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; N2-(2-(dimetilamino)etil)-N5-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)pirimidin-2,5-diamina; 8-metoxi-N-(4-(morfolinometil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-

- 390 -

c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-6-
metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-
etilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)-8-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(2-(4-
bencilpiperidin-1-il)etil)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
5 c]quinolin-4-amina; N-(4-((4-bencilpiperidin-1-
il)etil)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
8-((6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-4,5-
dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; N-(1H-
benzo[d]imidazol-5-il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
4-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-9-metoxi-
10 2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(p-tolil)-
2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(6-(2-
(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metoxi-
2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-metoxi-N-(4-
tiomorfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-
15 metoxi-N-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-
il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-((6-
metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-6,8-
dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-
20 ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-6,8-dimetoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N2-(3-
(dimetilamino)propil)-N5-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)piridin-2,5-diamina; N2-(2-
(dimetilamino)etil)-N5-(8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)piridin-2,5-diamina; 8-metoxi-N-(6-((1-
25 metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-((7-metoxi-2H-

343

- pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-metoxi-N-fenil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-metoxi-N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-((7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(1H-indazol-5-il)-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-metoxi-N-(p-tolil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 4-((3,4-dimetoxifenil) amino)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo; 4-((4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil) amino)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo; ácido 2-(4-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)piperazin-1-

294

il)acético; 6-metoxi-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; ácido 2-(2-metoxi-4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenoxi)acético; (4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)metanol; N-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6,8-dimetoxi-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; (4-((6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; ácido 2-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)acético; ácido 6-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2-naftoico; ácido 3-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzoico; ácido 4'-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; 1-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea; ácido 2-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenoxi)acético; 6-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 1,1-dióxido de 4-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)tiomorfolina; 8-metoxi-N-(4-tiomorfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(2-metilisoindolin-5-il)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; (3-metoxi-4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona; ácido 3-((8-hidroxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)benzoico; 1-(4-((6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea; 1-(4-((7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea; 1-(4-((7,8-dimetoxi-2H-

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)-3-(m-tolil) urea;
N-(2-(dimetilamino)etil)-4-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il) amino)-N-metilbenzamida; 4-((8-metoksi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) (2-
(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona; azetidin-1-il(4-((8-
5 metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)metanona;
4-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-N,N-
dimetilbenzamida; 4-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-
4-il) amino) fenil) (4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona; 1-(4-
((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
10 il) amino)benzoil)piperidin-4-ona; 4-((8-metoksi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) (1,4-dioxa-8-
azaspiro[4,5]decan-8-il)metanona; (3-
(dimetilamino)pirrolidin-1-il) (4-((8-metoksi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil)metanona; 8-
metoksi-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(3-
15 (pentafluorosulfanil) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
amina; N-(4-fluorofenil)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(3,4-difluorofenil)-8-metoksi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 2,2,2-trifluoro-N-(4-((8-
metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-
20 il) amino) fenil)acetamida; 3-((6-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il) amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-
il) amino)propan-1-ol; N6-(8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-il)-N3-fenetil-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3,6-
diamina; N-(3,5-difluorofenil)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-
c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-metilfenil)-8-metoksi-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(3,4,5-
25 trifluorofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-
metoksi-N-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
8-metoksi-N-(3-metoksi-4-morfolinofenil)-2H-pirazolo[3,4-

c]quinolin-4-amina; 8-metoxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)propan-2-ol; (4-((8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona; 1-
5 (4-(4-((8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 6-((8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 8-fluoro-N-(4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-8-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
10 N-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2,3-dimetoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
15 N-(2,4-dimetoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-yodo-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 6-((7-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 7-fluoro-N-(4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina;
20 amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 9-metoxi-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 7-((9-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 1-(4-(4-((9-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona;
25 N-(3,5-dimetoxifenil)-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; (4-((7-fluoro-3H-

pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) (pirrolidin-1-il) metanona; 4-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida; N-ciclopropil-3-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) bencenosulfonamida; N-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(3-(metilsulfinil) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 3-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino)-N-metilbencenosulfonamida; 8-metoksi-N-(3-(morfolinosulfonil) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-metoksi-N-(3-((trifluorometil) sulfonil) fenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 2-((3-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) sulfonil) etan-1-ol; 9-metoksi-N-(2-metilisoindolin-5-il)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(4-((dimetilamino) metil) fenil)-9-metoksi-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-8-yodo-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 8-yodo-N-(4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; (4-((8-yodo-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) (pirrolidin-1-il) metanona; 1-(4-(4-((8-yodo-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) piperazin-1-il) etan-1-ona; 4-fluoro-N-(4-((8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-il) amino) fenil) benzamida; 8-metoksi-N-(4-morfolino-3-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(2,4-difluorofenil)-8-metoksi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 9-fluoro-N-(3-(metilsulfonil) fenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina; 9-fluoro-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il) piperidin-1-il) fenil)-3H-pirazolo[3,4-

c]quinolin-4-amina; 9-fluoro-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3H-pirazolo[3,4-c]quinolin-4-amina.

5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un éster farmacéuticamente aceptable, profármaco, hidrato, solvato o sal de los mismos, opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 14. Uso de un compuesto o de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos del aparato respiratorio/vías respiratorias obstructivos, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, enfermedades y trastornos relacionados con huesos y articulaciones, enfermedades y trastornos relacionados con la piel y los ojos, enfermedades y trastornos
15 relacionados con el tubo digestivo y con el abdomen, trastornos hematológicos, trastornos metabólicos, disfunción cerebelosa, perturbaciones del metabolismo del cerebro, afecciones relacionadas con rechazo de transplantes, afecciones relacionadas con el aparato genitourinario, enfermedades y trastornos relacionados con
20 el SNC como la enfermedad de Parkinson, enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunológicos, enfermedades y trastornos cardiovasculares, enfermedades y trastornos oncológicos.

25 15. Un compuesto o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos del aparato respiratorio/vías respiratorias obstructivos, anafilaxis sistémica o respuesta de hipersensibilidad, alergias a

fármacos, enfermedades y trastornos relacionados con huesos y articulaciones, enfermedades y trastornos relacionados con la piel y los ojos, enfermedades y trastornos relacionados con el tubo digestivo y con el abdomen, trastornos hematológicos, trastornos metabólicos, 5 disfunción cerebelosa, perturbaciones del metabolismo del cerebro, afecciones relacionadas con rechazo de transplantes, afecciones relacionadas con el aparato genitourinario, enfermedades y trastornos relacionados con el SNC como la enfermedad de Parkinson, enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunológicos, enfermedades y 10 trastornos cardiovasculares, enfermedades y trastornos oncológicos.

16. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por actividad de cinasa, que comprende la administración, a un paciente que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una 15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición farmacéutica según la reivindicación 13.

17. El método según la reivindicación 16, en el que la cinasa se selecciona de SYK (tirosina cinasa del bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o cinasa de las cadenas ligeras de miosina (MYLK o MLCK), o sus 20 mutantes.

18. El método según la reivindicación 17, en el que dicho tratamiento es sistémico.

19. El método según la reivindicación 18, en el que dicha administración es tópica.

20. El método según la reivindicación 17, en el que 25 dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad alérgica, y una enfermedad ocular.

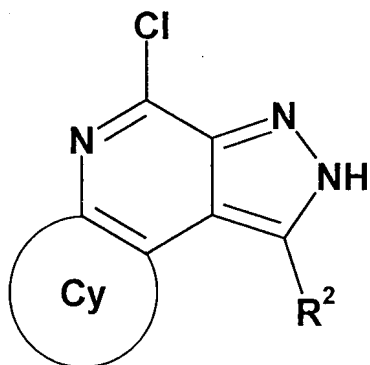
21. El método según la reivindicación 17, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en prurito, eccema, asma, rinitis, ojo seco, inflamación ocular, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis primaveral, conjuntivitis papilar gigante, queratitis fúngica y uveítis.

22. El método según la reivindicación 19, en el que dicha administración tópica es a la piel.

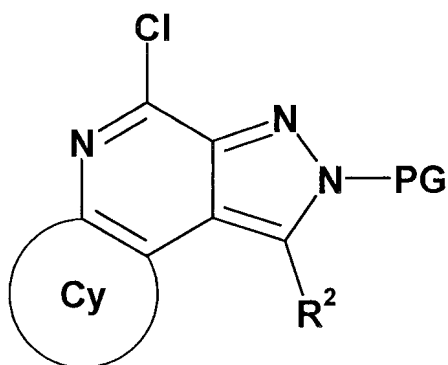
23. El método según la reivindicación 19, en el que dicha administración tópica es al ojo.

24. El método según la reivindicación 19, en el que dicha administración tópica es intranasal o mediante inhalación.

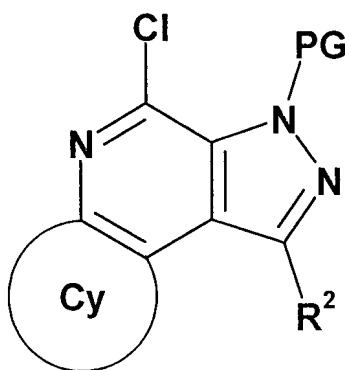
25. Un compuesto de fórmula (II), (IIIa) o (IIIb) en el que R^2 y Cy se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y PG es un grupo protector:



(II)



(IIIa)



(IIIb)

26. Un compuesto según la reivindicación 25, en el que PG es un grupo 4-metoxibencilo o un grupo carboxibencilo.

27. Un compuesto según la reivindicación 25, el cual se selecciona de los siguientes compuestos:

- 4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-8-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 8-bromo-4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 6-cloro-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina; 6-cloro-2-metoxi-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina; 4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c][1,7]naftiridina; 4-cloro-7,8-dietoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-6-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo; 4-cloro-9-metoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 5-cloro-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridina; 4-cloro-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo; 4-cloro-6,8-dimetoxi-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo; 4-cloro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-ol; 4-cloro-8-fluoro-2H-

- 400 -

pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-8-yodo-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7-fluoro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-9-fluoro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 8-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 6-cloro-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina; 6-cloro-2-metoxi-8-(4-metoxibencil)-8H-pirazolo[3,4-c][1,5]naftiridina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c][1,7]naftiridina; 4-cloro-7,8-dietoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-carbonitrilo; 4-cloro-9-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-nitro-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 5-cloro-7-(4-metoxibencil)-1-metil-7H-isotiazolo[5,4-b]pirazolo[4,3-d]piridina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-metil-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-7-carbonitrilo; 4-cloro-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]tieno[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo; 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolin-8-ol; 4-cloro-8-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-8-yodo-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-c]quinolina; 4-cloro-7-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[3,4-

603

- 401 -

c]quinolina; 4-cloro-9-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-
pirazolo[3,4-c]quinolina.

5

10

15

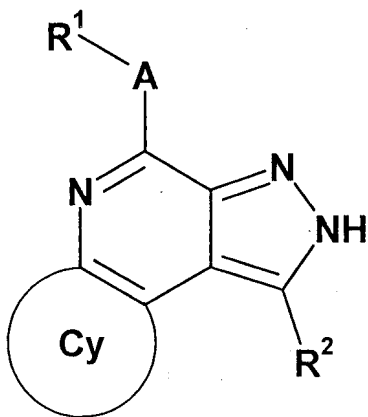
20

25

654

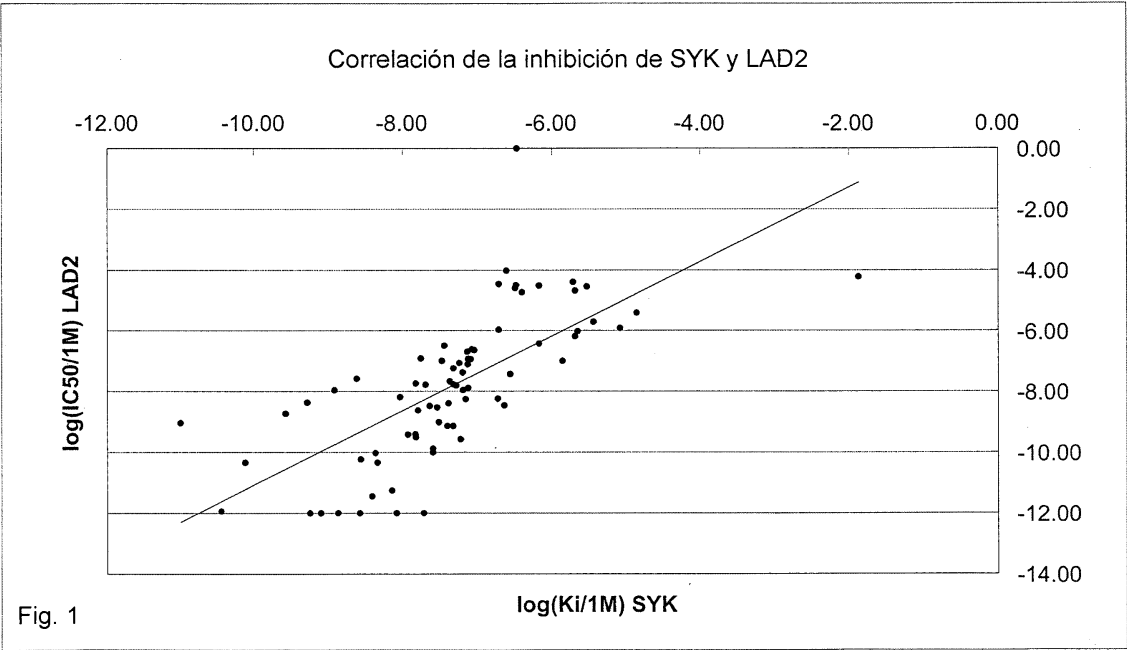
SUMARIO

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I)



(I)

que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente SYK (tirosina cinasa de bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o MYLK (cinasa de las cadenas ligeras de miosina) o sus mutantes. Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades de la piel, enfermedades oculares, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas.



Date/heure rcpt 04/10/2013 12:03 232365929
04/10 2013 12:07 FAX 232365929 Boeters&Lieck

P.001
0001/0001

BOETERS & LIECK - PATENTANWÄLTE
- EUROPEAN PATENT AND
- TRADEMARK ATTORNEYS

VIA FACSIMILE IN ADVANCE
World Intellectual
Property Organization
34, chemin des Colombettes
P.O. Box 18
CH-1211 Geneve 20
Switzerland

REMINDER COPY
Please let us have your early
reply

Dipl. Ing. H.-Peter Lieck
Dipl. Ing. Dr. Othmar Paustian
Dipl. Chem. Dr. Dietmar G. Forstmeyer

Rechtsanwälte:
Andrea Pucknus
Thomas Breiwwieser

Consultant:
Dipl. Chem. Dr. Hans D. Boeters

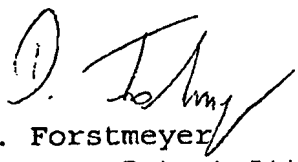
Oberanger 32
80331 München Germany
info@boeters-lieck.eu
Tel + 49 (0) 89 23 23 659-0
Fax + 49 (0) 89 23 23 659-29

September 10, 2013/rb

International Patent Application PCT/EP2012/001736
Our ref.: 19993-PCT
Origenis GmbH

It is requested to correct the zip code in the address of the
applicant and the inventors to: 82152 Martinsried, Germany.

If possible, please let us have a corresponding communication
before the 30 months deadline of October 21, 2013. Thank you.


Dr. Forstmeyer
European Patent Attorney

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 106030
		Bogotá D.C., Octubre 21 de 2013 - 14:03:21

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA					NI 800.020.909
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532921130	21/10/2013	7.572.500.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
17 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	510.000.00
				\$510.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PCT / 6 P 2012 / 1007130

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-249434- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 16:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 411

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0098744

Bogotá D.C., Octubre 01 de 2013 - 14:57:51

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532921255	01/10/2013	9.270.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1 / 6P2012 / 007136

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-249434- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 16:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 411

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 1 de 2013 - 14:57:53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ORIGENIS GMBH**

(72) Inventor(es): **ALMSTETTER, Michael; THORMANN, Michael; TREML, Andreas; KOESTLER, Roland; YEHIA, Nasser**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
		61/517,581		21/04/2011		US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **21/11/2013**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

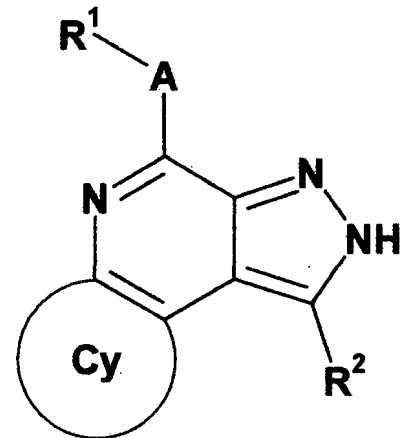
Fecha de presentación de la solicitud: **23/04/2012**

No. de solicitud **PCT/EP2012/001736**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **26/10/2012**

No. Publicación: **WO2012/143143 A1**



(54) Título: **COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE CINASAS**

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente SYK (tirosina cinasa de bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o MYLK (cinasa de las cadenas ligeras de miosina) o sus mutantes. Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades de la piel, enfermedades oculares, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas.

CONTINUA AL RESPALDO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **ORIGENIS GMBH**

(72) Inventor(es) **ALMSTETTER, Michael; THORMANN, Michael; TREML, Andreas; KOESTLER, Roland; YEHIA, Nasser**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
----------------	------	---------------	------	-------	------	------

61/517,581

21/04/2011

US

(85) Fecha inicio fase nacional: **21/11/2013**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **23/04/2012**

No. de solicitud **PCT/EP2012/001736**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **26/10/2012** Fecha (dd/mm/aa)

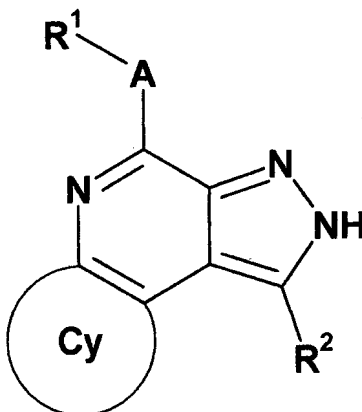
N° publicación **WO2012/143143 A1**

(54) TITULO: **COMPUESTOS HETEROCICLICOS COMO INHIBIDORES DE CINASAS**

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) ORIGENIS GMBH	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/517,581	(32) Fecha 21/04/2011	(33) País US
		(72) Inventor(es) ALMSTETTER, Michael; THORMANN, Michael; TREML, Andreas; KOESTLER, Roland; YEHA, Nasser	
		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 21/11/2013		(87) Publicación Internacional Fecha: 26/10/2012 (dd/mm/aa)	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		N° publicación: WO2012/143143 A1	
Fecha de presentación de la solicitud 23/04/2012			
No. de solicitud PCT/EP2012/001736			
(54) Título: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE CINASAS			

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I)



(I)

que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente SYK (tirosina cinasa de bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o MYLK (cinasa de las cadenas ligeras de miosina) o sus mutantes. Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades de la piel, enfermedades oculares, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-249434- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 16:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 411

92-F08 (2009-11-18)