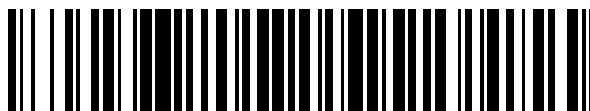


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 250**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2010 E 10704293 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2396316**

54 Título: **Quinazolinonas como inhibidores de prolilhidroxilasa**

30 Prioridad:

10.02.2009 US 151429 P

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

15.10.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**BEMBENEK, SCOTT D.;
HOCUTT, FRANCES M.;
LEONARD, BARRY EASTMAN, JR.;
ROSEN, MARK D.;
TARANTINO, KYLE T.;
RABINOWITZ, MICHAEL H. y
VENKATESAN, HIRIHARAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 548 250 T3

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

Quinazolinonas como inhibidores de prolilhidroxilasa**Descripción**5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE.UU. número de serie 61/151.429, presentada el 10 de febrero de 2009.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de quinazolinona, composiciones farmacéuticas que los contienen y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y afecciones mediadas por la actividad de prolilhidroxilasa.

15 Antecedentes de la invención

Las células responden a hipoxia por activación de la transcripción de genes que participan en la supervivencia celular, administración y utilización de oxígeno, angiogénesis, metabolismo celular, regulación de la tensión arterial, hematopoyesis y preservación de tejido. Los factores inducibles por hipoxia (HIF) son reguladores transcripcionales clave de estos genes (Semenza et al., 1992, Mol Cell Biol., 12(12):5447-54; Wang et al., 1993, J Biol Chem., 268(29):21513-18; Wang et al., 1993, Proc Natl Acad Sci., 90:4304-08; Wang et al., 1995, J Biol Chem., 270(3):1230-37). Se han descrito tres formas de HIF- α : HIF-1 α , HIF-2 α y HIF-3 α (Scheuermann et al., 2007, Methods Enzymol., 435:3-24). El emparejamiento de una sub-unidad de HIF α con HIF-1 β forma una proteína heterodimérica funcional que posteriormente recluta otros factores transcripcionales tales como p300 y CBP (Semenza, 2001, Trends Mol Med., 7(8):345-50).

Una familia de oxígeno altamente conservado, hierro y enzimas prolilhidroxilasas dependientes de 2-oxoglutarato (PHD) median en la respuesta de las células a hipoxia mediante modificación post-traducciona de HIF (Ivan et al., 2001, Science, 292:464-68; Jaakkola et al., 2001, Science, 292:468-72). Bajo condiciones normóxicas, las PHD cataliza la hidroxilación de dos residuos de prolina conservados dentro de HIF. La proteína de Von Hippel Lindau (VHL) se une selectivamente a HIF hidroxilado. La unión de VHL convierte HIF en una diana para la poliubiquitinación por el complejo de E3-ubiquitina ligasa y su posterior degradación por el proteasoma 26S (Ke et al., 2006, Mol Pharmacol. 70(5):1469-80; Semenza, Sci STKE., 2007, 407(cm8):1-3). Como la afinidad de PHD por el oxígeno está dentro del intervalo fisiológico del oxígeno y el oxígeno es un co-factor necesario para la reacción, la PHD se inactiva cuando se reduce la tensión del oxígeno. De esta forma, el HIF se degrada rápidamente bajo condiciones normóxicas, pero se acumula en células bajo condiciones hipóxicas o cuando se inhibe la PHD.

Se han descrito cuatro isotipos de PHD: PHD1, PHD2, PHD3 y PHD4 (Epstein et al., 2001, Cell, 107:43-54; Kaelin, 2005, Annu Rev Biochem., 74:115-28; Schmid et al., 2004, J Cell Mol Med., 8:423-31). Los diferentes isotipos se expresan ubicuamente, pero se regulan diferencialmente y tienen distintas funciones fisiológicas en la respuesta celular a hipoxia. Hay pruebas de que los diversos isotipos tienen diferente selectividad por los tres sub-tipos de HIF α diferentes (Epstein et al., arriba). En términos de localización celular, PHD1 es principalmente nuclear, PHD2 es principalmente citoplásmico y PHD3 parece ser tanto citoplásmico como nuclear (Metzen E, et al. 2003, J Cell Sci., 116(7):1319-26). PHD2 parece ser la prolilhidroxilasa de HIF α predominante bajo condiciones normóxicas (Ivan et al., 2002, Proc Natl Acad Sci. USA, 99(21):13459-64; Berra et al., 2003, EMBO J., 22:4082-90). Los tres isotipos tienen un alto grado de homología de aminoácidos y el sitio activo de la enzima está altamente conservado.

Los productos del gen diana de HIF participan en varios procesos fisiológicos y patofisiológicos que incluyen, pero no se limitan a: eritropoyesis, angiogénesis, regulación del metabolismo de la energía, función vasomotora y apoptosis/proliferación de células. El primer gen descrito como diana de HIF era el que codifica eritropoyetina (EPO) (Wang et al., 1993, arriba). Se reconoció que una reducción en la capacidad del transporte de oxígeno de la sangre se detecta en el riñón y que el riñón y el hígado responden liberando más EPO, la hormona que estimula la proliferación y maduración de glóbulos rojos. La EPO tiene varios otros efectos importantes sobre los tipos no hematopoyéticos de células y ha surgido como una citocina protectora de tejido clave (Arcasoy, 2008, Br J Haematol., 141:14-31). Así, la EPO participa ahora en la cicatrización y angiogénesis, además de la respuesta de tejidos a lesión isquémica. La mayoría de las enzimas que participan en la glicólisis anaerobia están codificadas por genes diana de HIF y como resultado la glicólisis es elevada en tejidos hipóxicos (Shaw, 2006, Curr Opin Cell Biol., 18(6):598-608). Los productos del gen diana de HIF conocidos en esta ruta incluyen, pero no se limitan a: transportadores de la glucosa tales como GLUT-1 (Ebert et al., 1995, J Biol Chem., 270(49):29083-89), enzimas que participan en la degradación de la glucosa a piruvato tales como hexocinasa y fosfoglicerato cinasa 1 (Firth et al., 1994, Proc Natl Acad Sci. USA, 91:6496-6500), además de lactato deshidrogenasa (Firth et al., arriba). Los productos del gen diana de HIF también participan en la regulación del metabolismo celular. Por ejemplo, la piruvato deshidrogenasa cinasa-1 es un producto del gen de HIF diana y regula la entrada de piruvato en el ciclo de Krebs reduciendo la actividad de la piruvato deshidrogenasa por fosforilación (Kim et al., 2006, Cell Metab., 3:177-85; Papandreou et al., 2006, Cell Metab., 3:187-197). Los productos del gen diana de HIF también participan en la

angiogénesis. Por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Liu et al., 1995, *Circ Res.*, 77(3):638-43) es un regulador conocido de la angiogénesis y vasculogénesis. Los productos del gen diana de HIF también funcionan en la regulación del tono vascular e incluyen hemo oxigenasa-1 (Lee et al., 1997, *J Biol Chem.*, 272(9):5375-81). Varios productos génicos regulados por HIF tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Yoshida et al., 2006, *J Neurooncol.*, 76(1):13-21), factor de crecimiento endotelial vascular (Breen, 2007, *J Cell Biochem.*, 102(6):1358-67) y EPO (Arcasoy, arriba) también funcionan en la respuesta coordinada a la cicatrización.

La rotura elegida como diana de la actividad enzimática de prolilhidroxilasa (PHD) por moléculas pequeñas tiene posible utilidad en el tratamiento de trastornos de la detención y distribución de oxígeno. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: anemia; anemia de células falciformes; enfermedad vascular periférica; enfermedad de las arterias coronarias; insuficiencia cardíaca; protección de tejido de isquemia en condiciones tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; preservación de órganos para trasplante; tratamiento de isquemia de tejido regulando y/o restaurando la circulación sanguínea, administración de oxígeno y/o utilización de energía; aceleración de la cicatrización, particularmente en pacientes diabéticos y ancianos; tratamiento de quemaduras; tratamiento de infección; curación de hueso y crecimiento de hueso. Además, se espera que la alteración elegida como diana de PHD tenga utilidad en el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes, obesidad, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino y trastornos relacionados tales como enfermedad de Crohn (*Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 2009, 3, 1-16).

Se ha mostrado que el HIF es el factor de transcripción primario que conduce a elevada producción de eritropoyetina en condiciones de hipoxia (Wang et al., 1993, arriba). Aunque se ha demostrado que el tratamiento con eritropoyetina humana recombinante es un método eficaz para tratar anemia, puede esperarse que la inhibición de PHD medida por moléculas pequeñas ofrezca ventajas con respecto al tratamiento con eritropoyetina. Específicamente, la función de otros productos génicos de HIF es necesaria para la hematopoyesis y la regulación de estos factores aumenta la eficiencia de la hematopoyesis. Ejemplos de productos del gen diana de HIF que son críticos para la hematopoyesis incluyen: transferrina (Rofis et al., 1997, *J Biol Chem.*, 272(32):20055-62), receptor de transferrina (Lok et al., 1999, *J Biol Chem.*, 274(34):24147-52; Tacchini et al., 1999, *J Biol Chem.*, 274(34):24142-46) y ceruloplasmina (Mukhopadhyay et al., 2000, *J Biol Chem.*, 275(28):21048-54). La expresión de hepcidina también se suprime por HIF (Peyssonnaud et al., 2007, *J Clin Invest.*, 117(7):1926-32) y se ha mostrado que inhibidores de molécula pequeña de PHD reducen la producción de hepcidina (Braliou et al., 2008, *J Hepatol.*, 48:801-10). La hepcidina es un regulador negativo de la disponibilidad del hierro que es necesaria para la hematopoyesis, por lo que se espera que una reducción en la producción de hepcidina sea beneficiosa para el tratamiento de anemia. La inhibición de PHD también puede ser útil cuando se usa conjuntamente con otros tratamientos para anemia que incluyen suplementación de hierro y/o eritropoyetina exógena. Estudios de mutaciones en el gen PHD2 que se producen naturalmente en la población humana proporcionan pruebas adicionales para el uso de inhibidores de PHD para tratar anemia. Dos informes recientes han mostrado que pacientes con mutaciones disfuncionales en el gen de PHD2 muestran elevada eritrocitosis y elevada hemoglobina en sangre (Percy et al., 2007, *PNAS*, 103(3):654-59; Al-Sheikh et al., 2008, *Blood Cells Mol Dis.*, 40:160-65). Además, se ha evaluado un inhibidor de PHD de molécula pequeña en voluntarios sanos y pacientes con enfermedad renal crónica (solicitud de patente de EE.UU. US2006/0276477, 7 de diciembre de 2006). La eritropoyetina en plasma aumentó de un modo dependiente de la dosis y las concentraciones de hemoglobina en sangre aumentaron en los pacientes con enfermedad renal crónica.

La adaptación y preservación metabólica de tejidos se arriesga por isquemia. Los inhibidores de PHD aumentan la expresión de genes que conducen a cambios en el metabolismo que son beneficiosos bajo condiciones isquémicas (Semenza, 2007, *Biochem J.*, 405:1-9). Muchos de los genes que codifican enzimas que participan en la glicólisis anaerobia están regulados por HIF y la glicólisis aumenta inhibiendo PHD (Shaw, arriba). Los genes diana de HIF conocidos en esta ruta incluyen, pero no se limitan a: GLUT-1 (Ebert et al., arriba), hexocinasa, fosfoglicerato cinasa 1, lactato deshidrogenasa (Firth et al., arriba), piruvato deshidrogenasa cinasa-1 (Kim et al., arriba; Papandreou et al., arriba). La piruvato deshidrogenasa cinasa-1 suprime la entrada de piruvato en el ciclo de Krebs. HIF media en un cambio en la expresión de los citocromos que participan en el transporte de electrones en las mitocondrias (Fukuda et al., 2007, *Cell*, 129(1):111-22). Este cambio en la composición del citocromo optimiza la eficiencia en la producción de ATP bajo condiciones hipóxicas y reduce la producción de subproductos de la fosforilación oxidativa perjudiciales tales como peróxido de hidrógeno y superóxido. Con exposición prolongada a hipoxia, HIF conduce a autofagia de las mitocondrias resultante de una reducción en su número (Zhang H et al., 2008, *J Biol Chem.* 283: 10892-10903). Esta adaptación a hipoxia crónica reduce la producción de peróxido de hidrógeno y superóxido mientras que la célula se basa en la glicólisis para producir energía. Otra respuesta adaptativa producida por la elevación de HIF es la regulación por incremento de los factores de supervivencia celular. Estos factores incluyen: factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 2, proteína de unión 2 y 3 a IGF (Feldser et al., 1999, *Cancer Res.* 59:3915-18). La acumulación global de HIF bajo condiciones hipóxicas gobierna una regulación por incremento adaptativa de la glicólisis, una reducción en la fosforilación oxidativa que produce una reducción en la producción de peróxido de hidrógeno y superóxido, optimización de las células protectoras de la fosforilación oxidativa contra daño isquémico. Así, se espera que los inhibidores de PHD sean útiles en la preservación del trasplante de órganos y tejidos (Bernhardt et al., 2007, *Methods Enzymol.*, 435:221-45). Aunque puede lograrse beneficio administrando inhibidores de PHD antes de recoger los órganos para el trasplante, la administración de un inhibidor al órgano/tejido después de la recogida, tanto en almacenamiento (por ejemplo, disolución para cardioplejia) o post-trasplante,

también puede ser de beneficio terapéutico.

Se espera que los inhibidores de PHD sean eficaces en preservar tejido de la isquemia y/o hipoxia regional. Esto incluye isquemia/hipoxia asociada a, entre otras cosas: angina, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular, isquemia de músculo esquelético. Hay varias líneas de pruebas experimentales que soportan el concepto de la inhibición de PHD y posterior elevación de HIF como método útil para preservar el tejido isquémico. Recientemente, se ha demostrado que el pre-acondicionamiento isquémico es un fenómeno dependiente de HIF (Cai et al., 2008, *Cardiovasc Res.*, 77(3):463-70). El pre-acondicionamiento isquémico es un fenómeno muy conocido por el cual cortos periodos de hipoxia y/o isquemia protegen al tejido de periodos de isquemia más largos posteriores (Murry et al., 1986, *Circulation*, 1986 74(5):1124-36; Das et al., 2008, *IUBMB Life*, 60(4):199-203). El pre-acondicionamiento isquémico es conocido por producirse en seres humanos, además de animales experimentales (Darling et al., 2007, *Basic Res Cardiol.*, 102(3):274-8; Kojima I et al., 2007, *J Am Soc Nephrol.*, 18:1218-26). Aunque el concepto de pre-acondicionamiento es mejor conocido por sus efectos protectores en el corazón, también se aplica a otros tejidos que incluyen, pero no se limitan a: hígado, músculo esquelético, hígado, pulmón, riñón, intestino y cerebro (Pasupathy et al., 2005, *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 29:106-15; Mallick et al., 2004, *Dig Dis Sci.*, 49(9):1359-77). Se han obtenido pruebas experimentales para los efectos protectores de tejido de la inhibición de PHD y elevación de HIF en varios modelos animales que incluyen: inactivación de la línea germinal de PHD1 que confirieron protección del músculo esquelético del ataque isquémico (Aragónés et al., 2008, *Nat Genet.*, 40(2):170-80), silenciamiento de PHD2 mediante el uso de ARNiP que protegió el corazón del ataque isquémico (Natarajan et al., 2006, *Circ Res.*, 98(1):133-40), inhibición de PHD administrando monóxido de carbono que protegió el miocardio de lesión isquémica (Chin et al., 2007, *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.*, 104(12):5109-14), hipoxia en el cerebro que aumentó la tolerancia a isquemia (Bernaudin et al., 2002, *J Cereb Blood Flow Metab.*, 22(4):393-403). Además, inhibidores de molécula pequeña de PHD protegen el cerebro en modelos experimentales de accidente cerebrovascular (Siddiq et al., 2005, *J Biol Chem.*, 280(50):41732-43). Además, también se ha mostrado que la regulación por incremento de HIF protege el corazón de ratones diabéticos, en los que los resultados son generalmente peores (Natarajan et al., 2008, *J Cardiovasc Pharmacol.*, 51 (2):178-187). También pueden observarse efectos protectores de tejido en enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud y acrocianosis.

La reducida dependencia del metabolismo aerobio mediante el ciclo de Krebs en las mitocondrias y una elevada dependencia en la glicólisis anaerobia producida por la inhibición de PHD pueden tener efectos beneficiosos en tejidos normóxicos. Es importante observar que se ha mostrado que la inhibición de PHD también eleva el HIF bajo condiciones normóxicas. Así, la inhibición de PHD produce una pseudohipoxia asociada a la respuesta hipóxica que es iniciada mediante HIF, pero con oxigenación de tejido que permanece normal. También puede esperarse que la alteración del metabolismo producido por la inhibición de PHD proporcione un paradigma de tratamiento para diabetes, obesidad y trastornos relacionados, que incluyen co-morbididades.

Globalmente, la colección de cambios de la expresión génica producidos por la inhibición de PHD reduce la cantidad de energía generada por unidad de glucosa y estimulará el cuerpo para quemar más grasa para mantener el equilibrio de energía. Se han tratado anteriormente los mecanismos del aumento en la glicólisis. Otras observaciones conectan la respuesta hipóxica con efectos que se espera que sean beneficiosos para el tratamiento de diabetes y obesidad. Así, es muy sabido que el entrenamiento a alta altitud reduce la grasa corporal (Armellini et al., 1997, *Horm Metab Res.*, 29(9):458-61). Se ha mostrado que la hipoxia y los miméticos de hipoxia tales como desferrioxamina previenen la diferenciación de adipocitos (Lin et al., 2006, *J Biol Chem.*, 281(41):30678-83; Carrière et al., 2004, *J Biol Chem.*, 279(39):40462-69). El efecto es reversible tras volver a condiciones normóxicas. La inhibición de la actividad de PHD durante las etapas iniciales de la adipogénesis inhibe la formación de nuevos adipocitos (Floyd et al., 2007, *J Cell Biochem.*, 101:1545-57). La hipoxia, cloruro de cobalto y desferrioxamina elevaron HIF e inhibieron la transcripción de receptores nucleares de la hormona PPAR gamma 2 (Yun et al., 2002, *Dev Cell.*, 2:331-41). Como PPAR gamma 2 es una señal importante para la diferenciación de adipocitos, puede esperarse que la inhibición de PHD inhiba la diferenciación de adipocitos. Se mostró que estos efectos se mediaron por el gen regulado por HIF DEC1/Stra13 (Yun et al., arriba).

Se ha mostrado que inhibidores moleculares pequeños de PHD tenían efectos beneficiosos en modelos animales de diabetes y obesidad (publicaciones de solicitud de patente internacional WO2004/052284, 24 de junio de 2004; WO2004/052285, 24 de junio de 2004). Entre los efectos demostrados para inhibidores de PHD en modelos de obesidad inducida por la dieta de ratón, de ratón db/db y rata Zucker fa/fa estuvieron la reducción de: la concentración de glucosa en sangre, masa de grasa en tanto panículos adiposos abdominales como viscerales, hemoglobina A1c, triglicéridos en plasma, peso corporal, además de cambios en los biomarcadores de enfermedad establecidos tales como aumentos en los niveles de adrenomedulina y leptina. La leptina es un producto del gen diana de HIF conocido (Grosfeld et al., 2002, *J Biol Chem.*, 277(45):42953-57). Se demostró que los productos génicos que participaron en el metabolismo en células adiposas se regularon por inhibición de PHD en un modo dependiente de HIF (publicación de solicitud de patente internacional WO2004/052285, arriba). Éstos incluyen apolipoproteína A-IV, acil CoA tioesterasa, carnitina acetil transferasa y factor de crecimiento similar a la proteína de unión a insulina (IGFBP)-1.

Se espera que los inhibidores de PHD sean terapéuticamente útiles como estimulantes de la vasculogénesis, angiogénesis y arteriogénesis. Estos procesos establecen o restauran la circulación sanguínea y la oxigenación a los

tejidos bajo condiciones de isquemia y/o hipoxia (Semenza et al., 2007, *J Cell Biochem.*, 102:840-47; Semenza, 2007, *Exp Physiol.*, 92(6):988-91). Se ha mostrado que el ejercicio físico aumenta HIF-1 y el factor de crecimiento endotelial vascular en modelos de animales experimentales y en seres humanos (Gustafsson et al. 2001, *Front Biosci.*, 6:D75-89) y, por consiguiente, el número de vasos sanguíneos en músculo esquelético. VEGF es un producto del gen diana de HIF muy conocido que es un factor clave de la angiogénesis (Liu et al., arriba). Mientras que la administración de diversas formas de activadores de receptores de VEGF son potentes estímulos para la angiogénesis, los vasos sanguíneos resultantes de esta posible forma de terapia son permeables. Esto se considera que limita la posible utilidad de VEGF para el tratamiento de trastornos de la administración de oxígeno. La elevada expresión de un único factor angiogénico puede no ser suficiente para la vascularización funcional (Semenza, 2007, arriba). La inhibición de PHD ofrece una posible ventaja con respecto a otras terapias angiogénicas tales en las que se estimula una expresión controlada de múltiples factores de crecimiento angiogénicos en un modo dependiente de HIF que incluyen, pero no se limitan a: factor de crecimiento placentario (PLGF), angiopoyetina-1 (ANGPT1), angiopoyetina-2 (ANGPT2), factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFB) (Carmeliet, 2004, *J Intern Med.*, 255:538-61; Kelly et al., 2003, *Circ Res.*, 93:1074-81) y factor 1 derivado de células del estroma (SDF-1) (Ceradini et al., 2004, *Nat Med.*, 10(8):858-64). La expresión de angiopoyetina-1 durante la angiogénesis produce vasos sanguíneos resistentes a la fuga, a diferencia de los vasos producidos por la administración de VEGF solo (Thurston et al., 1999, *Science*, 286:2511-14; Thurston et al., 2000, *Nat Med.*, 6(4):460-3; Elson et al., 2001, *Genes Dev.*, 15(19):2520-32). Se ha mostrado que el factor 1 derivado de células del estroma (SDF-1) es crítico para el proceso de reclutamiento de células progenitoras endoteliales a los sitios de lesión de tejido. La expresión de SDF-1 aumentó la adhesión, migración y recirculación de células progenitoras positivas para CXCR4 circulantes a tejido isquémico. Además, la inhibición de SDF-1 en tejido isquémico o el bloqueo de CXCR4 sobre células circulantes previene el reclutamiento de células progenitoras a sitios de lesión (Ceradini et al., 2004, arriba; Ceradini et al., 2005, *Trends Cardiovasc Med.*, 15(2):57-63). Y, lo que es más importante, el reclutamiento de células progenitoras endoteliales a sitios de lesión se reduce en ratones ancianos y esto se corrige por intervenciones que aumentan HIF en el sitio de herida (Chang et al., 2007, *Circulation*, 116(24):2818-29). La inhibición de PHD ofrece la ventaja no solo de aumentar la expresión de varias facciones angiogénicas, sino también una coordinación en su expresión mediante el proceso de angiogénesis y reclutamiento de células progenitoras endoteliales a tejido isquémico.

Se proporcionan pruebas de la utilidad de inhibidores de PHD como terapias pro-angiogénicas por las siguientes observaciones. Se ha demostrado que la expresión en exceso mediada por adenovirus de HIF induce la angiogénesis en tejido no isquémico de un animal adulto (Kelly et al., 2003, *Circ Res.*, 93(11):1074-81) que proporciona pruebas de que las terapias que elevan HIF, tales como la inhibición de PHD, inducirán angiogénesis. Se ha mostrado que el factor de crecimiento placentario (PLGF), también un gen diana de HIF, desempeña una función crítica en la angiogénesis en tejido isquémico (Carmeliet, 2004, *J Intern Med.*, 255(5):538-61; Luttun et al., 2002, *Ann N Y Acad Sci.*, 979:80-93). Se han demostrado los potentes efectos pro-angiogénicos de terapias que elevan HIF, mediante la expresión en exceso de HIF, en músculo esquelético (Pajusola et al., 2005, *FASEB J.*, 19(10):1365-7; Vincent et al., 2000, *Circulation*, 102:2255-61) y en el miocardio (Shyu et al., 2002, *Cardiovasc Res.*, 54:576-83). También se ha demostrado el reclutamiento de células progenitoras endoteliales al miocardio isquémico por el gen diana de HIF SDF-1 (Abbott et al., 2004, *Circulation*, 110(21):3300-05). Estos hallazgos soportan el concepto general de que los inhibidores de PHD serán eficaces en estimular la angiogénesis en el establecimiento de isquemia de tejido, particularmente isquemia de músculo. Se espera que la angiogénesis terapéutica producida por inhibidores de PHD sea útil en restaurar la circulación sanguínea a tejidos y, por tanto, el tratamiento de enfermedad que incluye, pero no se limita a, angina de pecho, isquemia miocárdica e infarto, enfermedad isquémica periférica, claudicación, úlceras gástricas y duodenales, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria del intestino.

PHD y HIF desempeñan una función central en la reparación y regeneración de tejido, que incluyen curación de heridas y úlceras. Estudios recientes han demostrado un aumento en la expresión de los tres PHD en sitios de herida en ratones ancianos con una reducción resultante en la acumulación de HIF (Chang et al., arriba). Así, la elevación de HIF en ratones ancianos administrando desferrioxamina aumentó el grado de cicatrización de nuevo a niveles observados en ratones jóvenes. Similarmente, en un modelo de ratón diabético, la elevación de HIF se suprimió en comparación con compañeros de camada no diabéticos (Mace et al., 2007, *Wound Repair Regen.*, 15(5):636-45). La administración tópica de cloruro de cobalto, un mimético de hipoxia, o la expresión en exceso de un HIF murino que carece del dominio de degradación dependiente de oxígeno y así proporciona una forma constitutivamente activa de HIF, produjeron elevado HIF en el sitio de herida, elevó la expresión de genes diana de HIF tales como VEGF, Nos2 y Hmox1 y aceleró la cicatrización. El efecto beneficioso de la inhibición de PHD no se limita a la piel y se ha demostrado recientemente que inhibidores de molécula pequeña de PHD proporcionan beneficio en un modelo de ratón de colitis (Robinson et al., 2008, *Gastroenterology*, 134(1):145-55).

Se espera que la inhibición de PHD que produce la acumulación de HIF actúe por al menos cuatro mecanismos para contribuir a una curación acelerada y más completa de heridas: 1) protección de tejido puesto en peligro por hipoxia y/o isquemia, 2) estimulación de la angiogénesis para establecer o restaurar la circulación sanguínea apropiada al sitio, 3) reclutamiento de células progenitoras endoteliales a sitios de herida, 4) estimulación de la liberación de factores de crecimiento que estimulan específicamente la curación y regeneración.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) humano recombinante se comercializa como becaplermina (Regranex™) y ha sido autorizado por la Agencia Estadounidense del Medicamento para el "Tratamiento de úlceras

neuropáticas diabéticas de las extremidades inferiores que se extienden en el tejido subcutáneo o más allá, y tienen riego sanguíneo adecuado". Se ha mostrado que la becaplermina es eficaz en acelerar la cicatrización en pacientes diabéticos (Steed, 2006, *Plast Reconstr Surg.*, 117(7 Suppl):143S-149S; Nagai et al., 2002, *Expert Opin Biol Ther.*, 2(2):211-8). Como PDGF es una diana del gen de HIF (Schultz et al., 2006, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 290(6):H2528-34; Yoshida et al., 2006, *J Neurooncol.*, 76(1):13-21), se espera que la inhibición de PHD aumente la expresión de PDGF endógeno y produzca un efecto similar o más beneficioso al producido con becaplermina sola. Estudios en animales han mostrado que la administración tópica de PDGF produce elevado ADN de herida y cantidades de hidroxiprolina; formación de granulación más gruesa y tejido epidérmico; y elevada repoblación celular de sitios de herida. PDGF ejerce un efecto local sobre la potenciación de la formación de nuevo tejido conjuntivo. Se espera que la eficacia de la inhibición de PHD sea superior a la producida por becaplermina debido a los efectos protectores y pro-angiogénicos de tejido adicionales mediados por HIF.

Se espera que los efectos beneficiosos de la inhibición de PHD se extiendan a no solo la acelerada cicatrización en la piel y colon, sino también a la curación de otro daño de tejido que incluye, pero no se limita a, úlceras gastrointestinales, sustituciones de injerto de piel, quemaduras, heridas crónicas y congelación.

Los citoblastos y células progenitoras se encuentran en nichos hipóxicos dentro del cuerpo y la hipoxia regula su diferenciación y destino celular (Simon et al., 2008, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 9:285-96). Así, los inhibidores de PHD pueden ser útiles para mantener citoblastos y células progenitoras en un estado pluripotente y para conducir la diferenciación a tipos de células deseados. Los citoblastos pueden ser útiles en el cultivo y expansión de poblaciones de citoblastos y pueden mantener las células en un estado pluripotente mientras que las hormonas y otros factores se administran a las células para influir en la diferenciación y destino celular.

Otro uso de los inhibidores de PHD en el área de terapéuticos de citoblastos y células progenitoras se refiere al uso de inhibidores de PHD para acondicionar estas células para resistir al proceso de implantación en el cuerpo y para generar una respuesta apropiada al cuerpo para hacer la implantación de citoblastos y células progenitoras viable (Hu et al., 2008, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 135(4):799-808). Más específicamente, los inhibidores de PHD pueden facilitar la integración de citoblastos y atraer un riego sanguíneo apropiado para sostener los citoblastos una vez están integrados. Esta formación de vasos sanguíneos también funcionará para llevar hormonas y otros factores liberados de estas células al resto del cuerpo.

Los inhibidores de PHD también pueden ser útiles en el tratamiento de infección (Peyssonnaud et al., 2005, *J Invest Dermatol.*, 115(7):1806-15; Peyssonnaud et al., 2008 *J Invest Dermatol.*, 2008 Aug;128(8):1964-8). Se ha demostrado que la elevación de HIF aumenta la respuesta inmunitaria innata a la infección en fagocitos y en queratinocitos. Los fagocitos en los que HIF es elevado muestran elevada actividad bactericida, elevada producción de óxido nítrico y elevada expresión del péptido antibacteriano catelicidina. Estos efectos también pueden ser útiles en el tratamiento de infección de quemaduras.

También se ha mostrado que HIF participa en el crecimiento y curación de hueso (Pfander D et al., 2003 *J Cell Sci.*, 116(Pt 9):1819-26., Wang et al., 2007 *J Clin Invest.*, 117(6):1616-26.) y puede, por tanto, usarse para curar o prevenir fracturas. HIF estimula la glicólisis, proporcionando energía para permitir la síntesis de la matriz extracelular de los condrocitos epifisarios bajo un entorno hipóxico. HIF también desempeña una función en conducir la liberación de VEGF y la angiogénesis en el proceso de curación de hueso. El crecimiento de vasos sanguíneos en el crecimiento o curación de hueso puede ser la etapa limitante de la velocidad en el proceso.

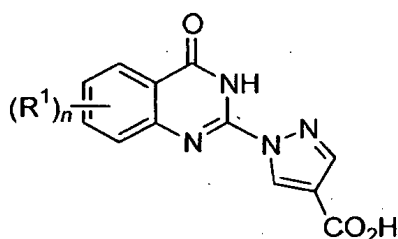
Se han descrito ciertas moléculas pequeñas con actividades antagonistas de prolilhidroxilasas en la bibliografía. Éstas incluyen, pero no se limitan a, ciertos derivados de imidazo[1,2-a]piridina (Warshakoon et al., 2006, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5598-601), derivados de piridina sustituidos (Warshakoon et al., 2006, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5616-20), ciertas pirazolopiridinas (Warshakoon et al., 2006, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5687-90), ciertos derivados de glicina N-sustituidos heteroaromáticos bicíclicos (publicación de solicitud de patente internacional WO2007/103905, 13 de septiembre de 2007), compuestos basados en quinolina (publicación de solicitud de patente internacional WO2007/070359, 21 de junio de 2007), ciertos derivados de glicina N-sustituidos de pirimidinatriona (publicación de la solicitud de patente internacional WO2007/150011, 27 de diciembre de 2007), compuestos de aril o heteroarilamida sustituidos (publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º: US 2007/0299086, 27 de diciembre de 2007) y 4-hidroxipirimidin-5-carboxamidas sustituidas (publicación de solicitud de patente internacional WO2009/117269, 24 de septiembre de 2009).

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de potentes moduladores de la prolilhidroxilasa con deseables propiedades farmacéuticas. Se ha encontrado que ciertos derivados de quinazolinona en el contexto de la presente invención tienen actividad moduladora de prolilhidroxilasa.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de PHD útiles. Los compuestos de la presente invención son de la fórmula general (I),

Formula (I)



en la que:

15 n es 0-3

15 R^1 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C_{1-4} , -alquinilo C_{1-4} , -alquenoilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $S(O)CF_3$, $-C(O)-R^c$, $-C(O)N-R^c$, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-S$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S-R^c$, $-S(O)-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2N-R^c$, $-O-R^c$, $-NR^aR^b$, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 1H-indol, bencilo, bifenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , benciloxi opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , -cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , -heterocicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^c , y dos grupos R^1 adyacentes pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

25 R^a y R^b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)-R^c$, $-C(O)NH-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d o anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d ; o R^a y R^b pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más O, S o N;

30 R^c es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -cicloalquilo C_{3-8} , -heterocicloalquilo C_{3-8} , bifenilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d , naftilo, indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d ;

35 R^d es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-CN$ o $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)NH_2$, $-O$ -fenilo y $-O$ -bencilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Formas isoméricas de los compuestos de fórmula (I), y de sus sales farmacéuticamente aceptables, están englobadas dentro de la presente invención, y referencia en el presente documento a una de tales formas isoméricas pretende referirse a al menos una de tales formas isoméricas. Un experto habitual en la materia reconocerá que los compuestos según la presente invención pueden existir, por ejemplo, en una única forma isomérica, mientras que otros compuestos pueden existir en forma de una mezcla regioisomérica.

45 La invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de fórmula (I). En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de aquellas especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación.

50 En otro aspecto general, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cada una: (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 En otro aspecto general, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por una actividad de la enzima prolilhidroxilasa, que comprende administrar al sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de dicho compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En ciertas realizaciones preferidas del método inventivo, la enfermedad, trastorno o afección médica está seleccionada de: anemia, trastornos vasculares, trastornos metabólicos y cicatrización.

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la invención.

65 Descripción detallada

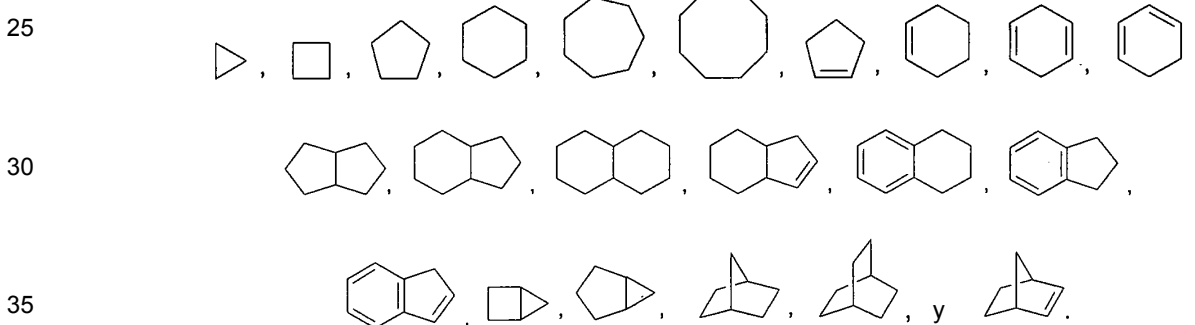
La invención puede apreciarse más completamente por referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes. Como se usa en el presente documento, los términos “que incluye”, “que contiene” y “que comprende” se usan en el presente documento en su sentido no limitante abierto.

5 El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también puede representarse estructuralmente por el símbolo, “/”), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que en vista del experto habitual en la materia y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores.

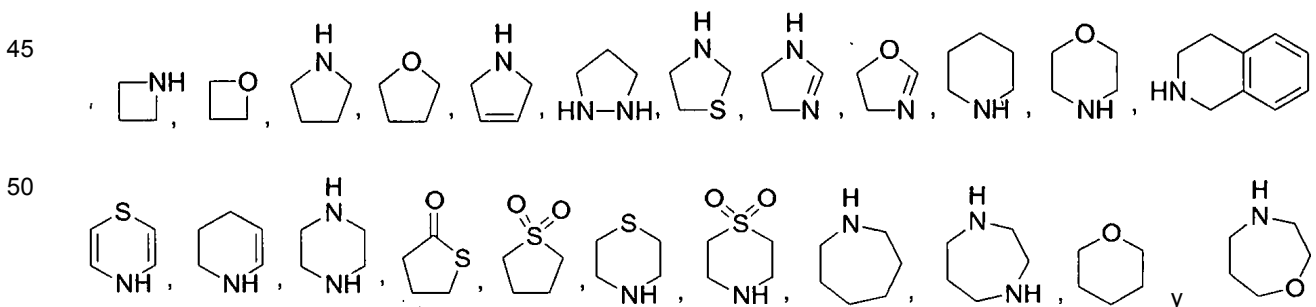
10 El término “alquenilo” se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena (el doble enlace del grupo alquenilo se forma por dos átomos de carbono sp^2 hibridados). Grupos alquenilo ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo y similares.

15 El término “alquinilo” se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena (el triple enlace del grupo alquinilo se forma por dos átomos de carbono sp hibridados). Grupos alquinilo ilustrativos incluyen prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 2-metilbut-2-inilo, hex-2-inilo y similares.

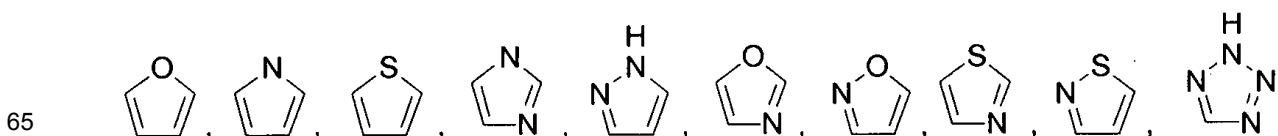
20 El término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico condensado o espiropolicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos apropiadamente unidos:

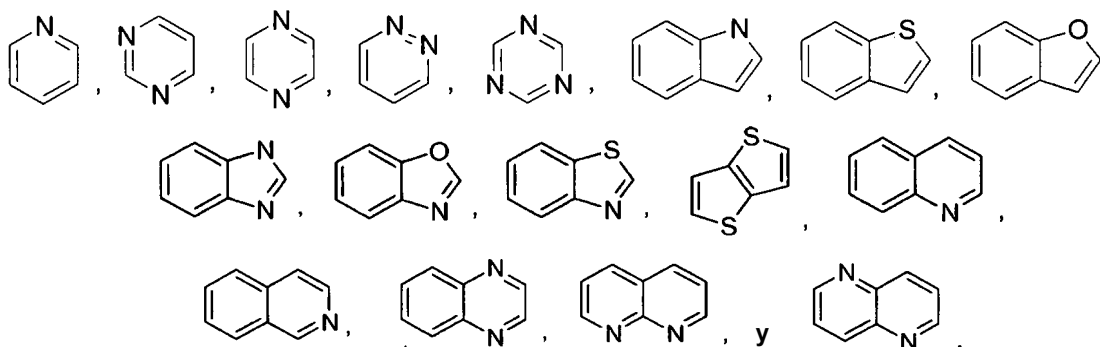


40 Un “heterocicloalquilo” se refiere a una estructura de anillo monocíclico que está saturada o parcialmente saturada, monocíclica, policíclica condensada, y tiene de 3 a 8 átomos de anillo por estructura de anillo seleccionada de átomos de carbono y hasta dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo sobre miembros de anillo de azufre. Entidades ilustrativas, en forma de restos apropiadamente unidos, incluyen:



55 El término “heteroarilo” se refiere a una estructura de heterociclo aromático monocíclica, bicíclica condensada o policíclica condensada (anillo que tiene átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos apropiadamente unidos:





15 Aquellos expertos en la materia reconocerán que las especies de grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

20 El término “halógeno” representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término “halo” representa cloro, flúor, bromo o yodo.

25 El término “sustituido” significa que el grupo especificado o resto lleva uno o más sustituyentes. El término “sin sustituir” significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Si el término “sustituido” se usa para describir un sistema estructural, se indica que la sustitución se produce en cualquier posición permitida por la valencia sobre el sistema. En los casos en los que no se indica expresamente que un resto o grupo especificado está opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que un resto o grupo tal pretende estar sin sustituir.

30 Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, además de ciertas variaciones o formas. En particular, compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Así, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diaestereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros. Adicionalmente, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende englobar hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

40 Adicionalmente, cualquier fórmula facilitada en el presente documento pretende también referirse a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos, aunque tales formas no se enumeran explícitamente. Ciertos compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse como solvatos. Los solvatos incluyen aquellos formados a partir de la interacción o complejación de compuestos de la invención con uno o más disolventes, bien en disolución o como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y entonces los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse como co-cristales. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (I) se obtuvieron en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de compuestos de fórmula (I) fueron de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) en una forma cristalina. En otras realizaciones más, se obtuvieron compuestos de fórmula (I) en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se convierten en disolución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

55 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que, si el término “aproximadamente” se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse al actual valor dado, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente basándose en el experto habitual en la materia, que incluye equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Siempre que se da un rendimiento como un porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la máxima cantidad de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Concentraciones que se facilitan como porcentajes se refieren a relaciones másicas, a menos que se indique de forma diferente.

65 Referencia a una entidad química en el presente documento representa una referencia a una cualquiera de: (a) la forma en realidad citada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en

el que el compuesto está siendo considerado cuando se nombra. Por ejemplo, referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH engloba referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol) y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, ya que podría estar, por ejemplo, en un comprimido o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH_(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO⁻_(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, si tal forma disociada se deriva de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO⁻ tras la disociación en el medio que se considera. En otro ejemplo, una expresión tal como “exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH” se refiere a la exposición de tal entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal exposición. En otro ejemplo adicional, una expresión tal como “hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH” se refiere a la reacción de (a) tal entidad en la forma, o formas, químicamente relevantes de tal entidad que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal reacción, con (b) la forma, o formas, químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal reacción. A este respecto, si tal entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en tal mismo medio y, por tanto, la entidad está siendo expuesta a especies tales como R-COOH_(ac) y/o R-COO⁻_(ac) en las que el subíndice “(ac)” representa “acuoso” según su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; esta elección no se pretende, sin embargo, como una limitación, sino que es simplemente una ilustración. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, miembros de nitrógeno básico, tales como aquellos en aminas, y cualquier otro grupo que interaccione o se transforme según modos conocidos en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, que incluye hidrólisis, solvatación, que incluye hidratación, protonación y desprotonación.

En otro ejemplo, un compuesto de ión bipolar está englobado en el presente documento con referencia a un compuesto que se sabe que forma un ión bipolar, aunque no se llame explícitamente en su forma de ión bipolar. Términos tales como ión bipolar, iones bipolares, y sus sinónimos compuesto(s) de ión bipolar son nombres estándar respaldados por la IUPAC que son muy conocidos y parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. A este respecto, el nombre ión bipolar se asigna a la identificación de nombre CHEBI:27369 por el diccionario Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) de entidades moleculares. Como es generalmente muy conocido, un ión bipolar o compuesto de ión bipolar es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. Algunas veces, estos compuestos se denominan por el término “sales internas”. Otras fuentes se refieren a estos compuestos como “iones dipolares”, aunque el último término es todavía considerado por otras fuentes como un nombre poco apropiado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H₂NCH₂COOH, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma del ión bipolar ⁺H₃NCH₂COO⁻. Iones bipolares, compuestos de ión bipolar, sales internas e iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de la presente invención, como sería apreciado en cualquier caso por aquellos expertos habituales en la materia. Debido a que no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las realizaciones que serían reconocidas por aquellos expertos habituales en la materia, ninguna estructura de los compuestos de ión bipolar que están asociados con los compuestos de la presente invención se facilita explícitamente en el presente documento. Son, sin embargo, parte de las realizaciones de la presente invención. Ningún otro ejemplo a este respecto se proporciona en el presente documento debido a que las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto habitual en la materia.

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, además de formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas facilitadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos estén sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ¹⁴C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección u obtención de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)] que incluyen ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ¹⁸F o ¹¹C puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o reducidos requisitos de dosificación. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención y profármacos de los mismos pueden generalmente prepararse llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más adelante sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

A modo de un primer ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si el sustituyente S¹_{ejemplo} es uno de S₁ y S₂, y el sustituyente S²_{ejemplo} es uno de S₃ y S₄, entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de la presente invención facilitadas según las elecciones S¹_{ejemplo} es S₁ y S²_{ejemplo} es S₃; S¹_{ejemplo} es S₁ y S²_{ejemplo} es S₄; S¹_{ejemplo} es S₂ y S²_{ejemplo} es S₃; S¹_{ejemplo} es S₂ y S²_{ejemplo} es S₄.

S_2 y $S_{ejemplo}^2$ es S_3 ; $S_{ejemplo}^1$ es S_2 y $S_{ejemplo}^2$ es S_4 ; y equivalentes de cada una de tales elecciones. La terminología más corta " $S_{ejemplo}^1$ es uno de S_1 y S_2 y $S_{ejemplo}^2$ es uno de S_3 y S_4 " se usa, por consiguiente, en el presente documento por brevedad, pero no a modo de limitación. El anterior primer ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. El anterior uso facilitado en el presente documento para sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , A, X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g y cualquier otro símbolo de sustituyente genérico usado en el presente documento.

Además, cuando se facilita más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, realizaciones de la presente invención comprenden las diversas agrupaciones que pueden prepararse a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y equivalentes de las mismas. A modo de un segundo ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si en el presente documento se describe que el sustituyente $S_{ejemplo}$ descrito es uno de S_1 , S_2 y S_3 , este listado se refiere a realizaciones de la presente invención para las que $S_{ejemplo}$ es S_1 ; $S_{ejemplo}$ es S_2 ; $S_{ejemplo}$ es S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_2 y S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y $S_{ejemplo}$ es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología más breve " $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 " se usa, por consiguiente, en el presente documento por brevedad, pero no a modo de limitación. El anterior segundo ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. El anterior uso dado en el presente documento para sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , A, X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g y cualquier otro símbolo de sustituyente genérico usado en el presente documento.

La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, pretende referirse a realizaciones de la presente invención para las que se obtienen independientemente todos y cada uno del número de miembros de carbono, de i a j que incluyen i y j . A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3).

El término alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, tanto recta como ramificada, con un número N total de miembros de carbono en la cadena que cumple $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

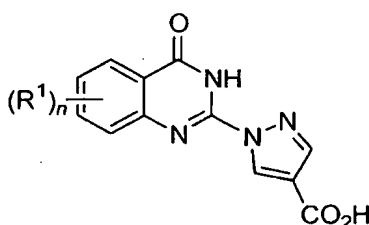
Cualquier disustituyente citado en el presente documento pretende englobar las diversas posibilidades de unión cuando se permite más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, referencia al disustituyente -A-B-, en el que $A \neq B$, se refiere en el presente documento a tal disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a tal disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

Según las anteriores consideraciones interpretativas sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, si es químicamente significativo y a menos que se indique lo contrario, referencia independiente a realizaciones de tal conjunto, y referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto citado explícitamente.

Las representaciones químicas pretenden retratar las partes del compuesto que contienen las orientaciones como se han escrito.

La presente invención incluye el uso de compuestos de fórmula (I)

Formula (I)



el uso de compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos de los mismos para tratar pacientes (seres humanos u otros mamíferos) con trastornos relacionados con la modulación de la enzima prolilhidroxilasa. La presente invención también incluye métodos de preparación de un compuesto tal, composición farmacéutica y sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente invención descrita por la fórmula (I), en la que n es 0-3 y R^1 es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfona, anillo alifático o aromático o

heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, amino, alquilamino, alquilsulfonamida, arilsulfonamida, nitro, ciano, -SCF₃, fenoxi sustituido, benciloxi, biarilo sustituido, arilsulfona sustituida, arilsulfóxido sustituido o arilsulfonilo sustituido.

5 En realizaciones preferidas adicionales, n es 1-2, R¹ puede ser independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, trifluoroalcoxi C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, trifluoroalquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, o carbociclo C₃₋₈ monocíclico saturado o parcialmente saturado.

10 En algunas otras realizaciones preferidas, dos grupos R¹ adyacentes pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas otras realizaciones preferidas, n es 2, y R¹ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, fenoxi sustituido y carbociclo aromático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido.

15 En realizaciones preferidas adicionales, n es 1 y R¹ es fenoxi opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos halógeno, -alquilo C₁₋₄ o -alcoxi C₁₋₄, fenilsulfanilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos halógeno, -alquilo C₁₋₄ o -alcoxi C₁₋₄, ciclohexilo, cloro, flúor, yodo, -OCF₃ y -CF₃.

20 En algunas otras realizaciones preferidas, uno a tres miembros R¹ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, -NO₂, -OH, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃, -SCF₃, -S(O)CF₃, -SO₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), ciano, isopropoxi, isopropilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etinilo, 1-cloro-vinilo, 4-metil-piperazinilo, morfolin-4-ilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidinilo, fenilo, bencilo, bifenilo, toliilo, fenoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilsulfanilo, 3,4-dimetoxi-fenilsulfanilo, 4-*terc*-butil-fenilsulfanilo, 7-piperidinilo, 2,6-dimetil-fenoxi, 3,4,5-trimetoxi-fenoxi, naftalen-1-iloxi, naftalen-2-iloxi, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi, indan-5-iloxi, 3-clorofenoxi, 4-clorofenoxi, 2,3-dicloro-fenoxi, 3-metoxi-fenoxi, 4-fluorofenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 3,5-di-*terc*-butil-fenoxi, 3-metilfenoxi, 2,6-dicloro-fenoxi, 2,5-diclorofenoxi, 4-metoxifenoxi, piridin-3-iloxi, tetrahidro-piran-4-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 3-metoxifenil-piperidinilo y bencenosulfonilo.

30 En realizaciones preferidas adicionales, n es 1.

En realizaciones preferidas adicionales, n es 2.

En realizaciones preferidas adicionales, n es 3.

35 En realizaciones preferidas adicionales, -R^aR^b es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, benzoíilo, 2,6-dimetilbenzoíilo, acetilo, -C(O)NH-fenilo, bencenosulfonilo, metanosulfonilo, bencilo, 2-metilbencilo, 2-clorobencilo, 2,6-dimetilbencilo, 2,6-difluorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carbamoil-bencilo, 2,6-diclorobencilo, 3-clorobencilo y 4-metilbencilo.

40 En realizaciones preferidas adicionales, R^a y R^b pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un N-metilpiperazin-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo y pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

45 En realizaciones preferidas adicionales, R^c es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en fenilo, ciclohexilo, 4-*terc*-butil-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 3,5-di-*terc*-butil-fenilo, 4-oxo-6-m-tolilo, 4-oxo-6-o-tolilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, naftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 4-cloro-fenilo, p-tolilo, indan-5-ilo, 2,3-dicloro-fenilo y piridin-3-ilo.

50 En realizaciones preferidas adicionales, R^d es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -H, cloro, flúor, bromo, yodo, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, -O-alquilo C₁₋₄, fenilo, -O-fenilo o -O-bencilo.

55 En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en:

60

65

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico
5	1 1-(7-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	2 1-(7-Trifluorometil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	3 1-(6,7-Dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
10	4 1-(6-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	5 1-(6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	6 1-(5-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
15	7 1-(8-Metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	8 1-(6-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	9 1-(8-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
20	10 1-(7-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	11 1-(8-Bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	12 1-(6-Iodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
25	13 1-(6-Bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	14 1-(8-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	15 1-(4-Oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
30	16 1-(4-Oxo-8-trifluorometil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	17 1-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	18 1-(5,6,7-Trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico
35	19 1-(6-tert-Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	20 1-(4-Oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	21 1-(6-Ciclohexil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
40	22 1-(7-Cloro-4-oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	23 1-(1-Oxo-2,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	24 1-[6-(4-tert-Butil-fenilsulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
45	25 1-(7-Cloro-4-oxo-6-fenilsulfanil-1,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	26 1-[7-Cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenilsulfanil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-Acido carboxílico.
50	27 1-[6-(2,6-Dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	28 1-[4-Oxo-6-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	29 1-[6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
55	30 1-[6-(3-Cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-Acido carboxílico;
	31 1-[6-(3-Metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	32 1-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
60	33 1-[6-(2-Fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	34 1-[6-(3-Fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	35 1-[6-(3,5-Di-tert-butil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
65	36 1-(4-Oxo-6-m-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico
	37 1-(4-Oxo-6-o-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
5	38 1-[6-(2,6-Dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	39 1-[6-(2,4-Dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	40 1-[6-(2,5-Dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
10	41 1-[6-(4-Metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	42 1-[6-(2,6-Dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	43 1-[6-(Naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
15	44 1-[4-Oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	46 1-[6-(4-Cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
20	47 1-(4-Oxo-6-p-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	48 1-[7-Cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	49 1-[7-Cloro-6-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
25	50 1-[6-(2,6-Dicloro-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	51 1-[6-(2,6-Dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	52 1-[7-Fluoro-6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
30	53 1-[7-Cloro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	54 1-[7-Cloro-6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	55 1-[7-Cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
35	56 1-[7-Fluoro-6-(3-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	57 1-[7-Fluoro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
40	58 1-[7-Fluoro-6-(indan-5-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	59 1-(7-Meti)-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	60 1-[6-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
45	61 1-[6-(2,6-Dimeti)-fenoxi)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	62 1-(7-Metoxi-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	63 1-[6-(2,6-Dimetil-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
50	64 1-(5,7-Difluoro-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	65 1-[4-Oxo-6-(piridin-3-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	66 1-(4-Oxo-7-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
55	67 1-[4-Oxo-7-(tetrahidro-piran-4-il)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico sal tris(hidroximetil)aminometano;
	68 1-(7-Cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	69 1-(4-Oxo-6-o-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
60	70 1-(6-Bifenil-3-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	71 1-[7-Cloro-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	72 1-[6-(4-tert-Butil-bencenosulfonil)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
65	73 1-(7,7-Dimetil-4-oxo-3,7-dihidro-4H-8-oxa-1,3-diaza-antracen-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico
5	74 1-(4-Oxo-6-fenoximetil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	75 1-[6-(2,6-Dimetil-fenoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	76 1-(6-Etinil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
10	77 1-[6-(1-Cloro-vinil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	78 1-(4-Oxo-7-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	79 1-[7-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
15	80 1-[7-(2-Cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	81 1-(7-Bencenosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	82 1-[7-(4-Cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
20	83 1-[7-(2-Cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	84 1-[7-Cloro-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	85 1-[6-(7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
25	86 (<i>rac</i>)-1-[7-Cloro-6-[3-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	87 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
30	88 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	89 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	90 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
35	91 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	92 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	93 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
40	94 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	95 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	96 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
45	97 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	98 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	99 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
50	100 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	101 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	102 1-(6-ciclohexiloxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
55	103 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	104 1-(6-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	105 1-(6-benzil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
60	106 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	107 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
65	108 1-[6-(1H-Indol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico
	109 1-(6-Ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
5	110 1-(6-Ciclohexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	111 1-(4-Oxo-8-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	112 1-(4-Oxo-8-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
10	113 1-(4-Oxo-8-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	114 1-8-Isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	115 1-(8-tert-Butil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
15	116 1-(5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	117 1-(4-Oxo-8-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	118 1-(8-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
20	119 1-(6-Isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	120 1-(6-sec-Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	121 1-(6-Etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
25	122 1-(6-Metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	123 1-(4-Oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	124 1-(4-Oxo-6-piperidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
30	125 1-(6-Dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	126 1-(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	127 1-(6-Bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
35	128 1-(6-Etil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	129 1-(4-Oxo-6-propil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
40	130 1-(6-Bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	131 1-(5,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	132 1-(5,7-Dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
45	133 1-(7-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	134 1-(7-Bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	135 1-(7-Metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
50	136 1-(7-Benzil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	137 1-(4-Oxo-3,4,8,9-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclohepta[b]naftalen-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	138 1-(8-Oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
55	139 1-(4-Oxo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	140 1-(4-Oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	141 1-(6-Oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-7,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-8-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
60	142 1-(4-Oxo-3,4,7,8,9,10-hexahidro-benzo[h]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	143 1-(4-Oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	144 1-(1-Oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
65	145 1-(5,7-Dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico
	146 1-(7-Isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
5	147 1-(7- <i>tert</i> -Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	148 1-(4-Oxo-7-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	149 1-(7-Isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
10	150 1-(7-Dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	151 1-(5-Dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	152 1-(7-Etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
15	153 1-(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	154 1-(7-Hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	155 1-(6-Metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolih-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
20	156 1-(4-Oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	157 1-(6-Metanosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	158 1-(7-Cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
25	159 1-(7-Cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	160 1-(7-Cloro-4-oxo-6-trifluorometanosulfonil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	161 1-[4-Oxo-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
30	162 1-[4-Oxo-6-(pirrolidina-1-carbonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	163 1-[6-(2,6-Dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	164 1-(6-Nitro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico
35	165 1-(6-Benzoilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	166 1-[6-(2,6-Dimetil-benzoilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	167 1-(6-Acetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
40	168 1-[4-Oxo-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	169 1-(6-Bencenosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	170 1-(6-Metanosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
45	171 1-(6-Benzilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	172 1-(6-Etilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	173 1-[6-(2-Metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
50	174 1-[6-(2-Cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	175 1-[6-(2,6-Dimetil-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	176 1-[6-(2,6-Difluoro-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
55	177 1-[6-(2-Ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	178 1-[6-(3-Ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	179 1-[6-(3-Carbamoil-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
60	180 1-[6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
	181 1-[6-(2,6-Dicloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;
65	182 1-[6-(3-Cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;

Ex.	Nombre Químico
5	183 1-[6-(4-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	184 1-(4-Oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	185 1-[7-(2-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	186 1-[7-(3-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
10	187 1-[7-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	188 1-(4-Oxo-7- <i>o</i> -tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	189 1-(4-Oxo-7- <i>m</i> -tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
15	190 1-(4-Oxo-6- <i>m</i> -tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	191 1-(4-Oxo-6- <i>p</i> -tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	192 1-[6-(2-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
20	193 1-[6-(3-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	194 1-[6-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	195 1-[6-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
25	196 1-[6-(3-Fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	197 1-[6-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	198 1-[6-(2-Metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilic-acid;
30	199 1-[6-(3-Metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	200 1-[6-(4-Metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	201 1-[4-Oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
35	202 1-[4-Oxo-6-(2-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	203 1-[6-(2-Etil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	204 1-[6-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
40	205 1-[4-Oxo-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	206 1-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	207 1-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
45	208 1-(7-Iodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
	209 1-(6-Bencenosulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;
50	210 1-(6-Bencenosulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico; and
	211 1-(4-Oxo-7-piperidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico.

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), preferentemente de aquellos descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento, y dichos compuestos para su uso en métodos de tratamiento usando tales sales.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la fórmula (I) que es no tóxico, biológicamente tolerable, o de otro modo biológicamente adecuado para administración al sujeto. Véanse, generalmente, G.S. Paulekuhn et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con

los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

5 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

15 Cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la materia, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico, ácido glutárico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como aquellos facilitados como ejemplos en el presente documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables en vista del nivel habitual de experiencia en esta tecnología.

30 Cuando el compuesto de fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases tales como aquellas facilitadas como ejemplos en el presente documento, y cualquier otra base y mezcla de las mismas que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables en vista del nivel habitual de experiencia en esta tecnología.

35 Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como N-metil-D-glucamina, lisina, colina, glicina y arginina, amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como trometamina, bencilaminas, piperidinas, piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

40 Profármacos a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, covalentemente unidos mediante un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, comúnmente designados por símbolos de tres letras, además de 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Tipos adicionales de profármacos pueden producirse, por ejemplo, derivatizando grupos carboxilo libres de estructuras de fórmula (I) como amidas o ésteres de alquilo. Ejemplos de amidas incluyen aquellas derivadas de amoniaco, alquil C₁₋₆-aminas primarias y di(alquil C₁₋₆)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillos de heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o de 6 miembros. Ejemplos de amidas incluyen aquellas que se derivan de amoniaco, alquil C₁₋₃-aminas primarias y di(alquil C₁₋₂)aminas. Ejemplos de ésteres de la invención incluyen alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, ésteres fenílicos y fenil(alquílicos C₁₋₆). Ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. También pueden prepararse profármacos derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como aquellos brevemente expuestos en Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. Los derivados de carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden dar profármacos. Los derivados de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo pueden también proporcionar profármacos. La derivatización de grupos hidroxilo como éteres (aciloxi)metílicos y (aciloxi)etílicos, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades éter, amina o ácido carboxílico, o si el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente, también es útil para dar profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39 (1), 10-18. También pueden derivatizarse aminas libres como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

65 La presente solicitud también describe metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de fórmula (I). Un

“metabolito farmacéuticamente activo” significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la materia. Véanse, por ejemplo, Bertolini et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son útiles como moduladores de PHD en los métodos de la invención.

Los “moduladores” incluyen tanto inhibidores como activadores, en los que los “inhibidores” se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la expresión o actividad de PHD, y los “activadores” son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o regulan por incremento la expresión o actividad de PHD.

El término “tratan” o “tratar”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto con el fin de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico mediante la modulación de la actividad de prolilhidroxilasa. Tratar incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección mediada mediante la modulación de la actividad de PHD. El término “sujeto” se refiere a un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, tal como un ser humano.

Por consiguiente, la invención se refiere a los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para tratar sujetos diagnosticados con o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por prolilhidroxilasa, tal como: anemia, trastornos vasculares, trastornos metabólicos y cicatrización. Síntomas o estados de enfermedad pretenden incluirse dentro del alcance de “afecciones médicas, trastornos o enfermedades”.

Como se usa en el presente documento, el término “hipoxia” o “trastorno hipóxico” se refiere a una afección en la que hay un nivel insuficiente de oxígeno proporcionado en la sangre o a tejidos y órganos. Los trastornos hipóxicos pueden producirse mediante una variedad de mecanismos que incluyen en los que hay una capacidad insuficiente de la sangre para llevar oxígeno (es decir, anemia), en los que hay un flujo inadecuado de sangre al tejido y/u órgano producido por tanto insuficiencia cardíaca como bloqueo de los vasos sanguíneos y/o arterias (es decir, isquemia), en los que se reduce la presión barométrica (es decir, mal de altura a altas altitudes), o en los que células disfuncionales son incapaces de hacer un uso apropiado del oxígeno (es decir, condiciones histotóxicas). Por consiguiente, un experto en la materia apreciaría fácilmente que la presente invención es útil en el tratamiento de una variedad de afecciones hipóxicas que incluyen anemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, tromboembolia, accidente cerebrovascular, angina y similares.

En una realización preferida, las moléculas de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de anemia que comprende tratamiento de afecciones anémicas asociadas a enfermedad renal crónica, enfermedad renal poliquística, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, anemia por trasplante de médula ósea, síndrome de Churg-Strauss, anemia de Diamond-Blackfan, anemia de Fanconi, síndrome de Felty, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante de citoblastos hematopoyéticos, síndrome urémico hemolítico, síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna, osteomielifibrosis, pancitopenia, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura de Schönlein-Henoch, anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos, artritis reumatoide, síndrome de Shwachman, drepanocitosis, talasemia mayor, talasemia menor, púrpura trombocitopénica, pacientes anémicos o no anémicos que se someten a cirugía, anemia asociada a o secundaria a traumatismo, anemia sideroblástica, anemia secundaria a otro tratamiento que incluye: inhibidores de la transcriptasa inversa para tratar VIH, hormonas corticosteroides, cisplatino cíclico o quimioterapéuticos que no contienen cisplatino, alcaloides de la vinca, inhibidores mitóticos, inhibidores de la topoisomerasa II, antraciclinas, agentes alquilantes, particularmente anemia secundaria a enfermedades inflamatorias, del envejecimiento y/o crónicas. La inhibición de PHD también puede usarse para tratar síntomas de anemia que incluyen fatiga crónica, palidez y mareos.

En otra realización preferida, las moléculas de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades de trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes y obesidad. En otra realización preferida, las moléculas de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos vasculares. Éstos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades hipóxicas o relacionadas con la cicatrización que requieren mediadores pro-angiogénicos para vasculogénesis, angiogénesis y arteriogénesis.

En los métodos de tratamiento según la invención, una cantidad eficaz de un agente farmacéutico según la invención se administra a un sujeto que padece o que se diagnostica que tiene una enfermedad, trastorno o afección tal. Una “cantidad eficaz” significa una cantidad o dosis suficiente para provocar generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes en necesidad de tal tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Cantidades eficaces o dosis de los compuestos de la presente invención pueden determinarse por métodos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta

factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a fármacos, y el criterio del médico práctico. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferentemente aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

Una vez se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel al que se mantenga el efecto terapéutico o, profiláctico, deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de síntomas.

Además, los agentes de la invención pueden usarse en combinación con principios activos adicionales en el tratamiento de las afecciones anteriores. Los compuestos adicionales pueden co-administrarse por separado con un agente de fórmula (I) o incluirse con un agente tal como principio activo adicional en una composición farmacéutica según la invención. En una realización a modo de ejemplo, principios activos adicionales son aquellos que son conocidos o que se ha descubierto que son eficaces en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la enzima PHD o que son activos contra otras dianas asociadas a la afección, trastorno o enfermedad particulares, tal como un modulador de PHD alternativo. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o eficacia de un compuesto según la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del compuesto según la invención.

Los compuestos de la invención se usan, solos o en combinación con uno o varios de otros principios activos, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptables, o metabolito farmacéuticamente activo del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuada para administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o de otro modo usada como vehículo, soporte o diluyente para facilitar la administración de un compuesto de la invención y que es compatible con el mismo. Ejemplos de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los compuestos de la invención pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de combinación conocidas ahora o después o disponibles para aquellos expertos en la materia. Las composiciones pueden administrarse en los métodos inventivos por vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación. La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferentemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración por vía oral. Un modo preferido de uso de la invención es la administración local de inhibidores de PHD particularmente a sitios en los que el tejido se ha convertido o se ha hecho isquémico. Esto puede lograrse mediante un catéter especializado, globo de angioplastia o globo de colocación de prótesis endovascular.

Para administración por vía oral, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas, o como una disolución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos pueden formularse para dar una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg diariamente, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg diariamente, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg diariamente.

Los comprimidos orales pueden incluir un compuesto según la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, aglutinantes, agentes lubricantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Cargas inertes adecuadas incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Excipientes orales líquidos a modo de ejemplo incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Almidón, polivinilpirrolidona (PVP), glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retardar la

absorción en el tubo gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para administración por vía oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención pueden mezclarse con un diluyente sólido, semi-sólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para administración por vía oral pueden estar en forma de suspensiones, disoluciones, emulsiones o jarabes, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

Los agentes activos de la presente invención también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como supositorio. Para uso parenteral, que incluye vías intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en disoluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH apropiado e isotonicidad o en aceite parenteralmente aceptable. Vehículos acuosos adecuados incluyen disolución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Tales formas se presentarán en forma de dosis unitaria tales como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multi-dosis tales como viales de los que puede extraerse la dosis apropiada, o en una forma sólida o pre-concentrado que puede usarse para preparar una formulación inyectable. Dosis de infusión ilustrativas pueden oscilar de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de compuesto, mezcladas con un vehículo farmacéutico durante un periodo que oscila de varios minutos a varios días.

Para administración tópica, los compuestos pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % de fármaco con respecto a vehículo. Ejemplos incluyen lociones, cremas, pomadas y similares y pueden formularse por métodos conocidos. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar la administración transdérmica.

Los compuestos de la invención pueden administrarse alternativamente en métodos de la presente invención por inhalación, mediante las vías nasales u orales, por ejemplo, en una formulación de espray que también contiene un vehículo adecuado.

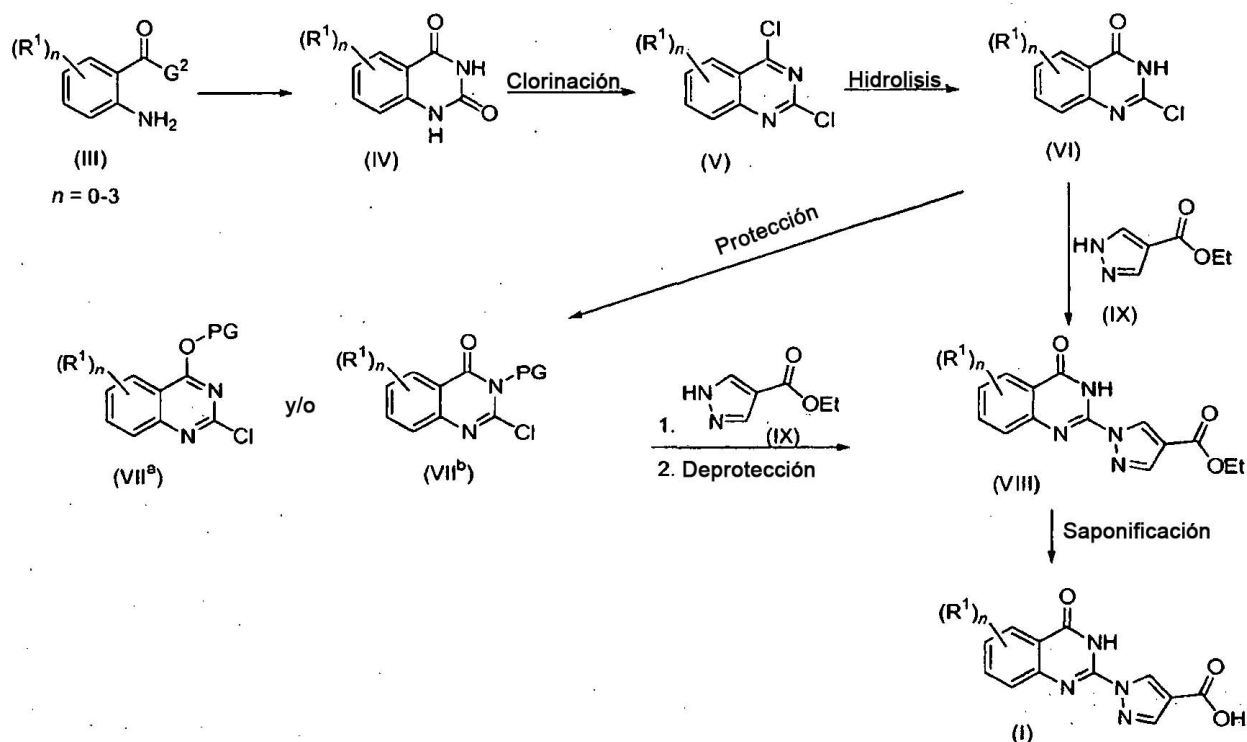
Abreviaturas y acrónimos usados en el presente documento incluyen los siguientes:

Término	Acrónimo
Diisopropiletilamine	DIEA
Tetrahydrofuran	THF
Diclorometano	DCM
Dimetil Sulfoxida	DMSO
Dimetilacetamida	DMA
2-Clorometoxi-etiltrimetilsilano	SEMCI
2-Metoxietoximetil clorido	MEMCI
Acido meta-Cloroperoxibenzoico	mCPBA
N,N-Dimetilformamida	DMF
Etanol	EtOH
Acetonitrilo	ACN
Etil Acetato	EtOAc
N-(3-Dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida	EDCI
N,N'-Diisopropilcarbodiimida	DIC

Término	Acónimo
<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida	EDAC
O-(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronium hexafluorofosfato	HATU
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	DBU
Dicloroetano	DCE

Compuestos a modo de ejemplo útiles en los métodos de la invención se describirán ahora por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general más adelante y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de manera que los sustituyentes por último lugar deseados serán llevados a través del esquema de reacción con o sin protección según convenga para dar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente por último lugar deseado, un grupo adecuado que pueda ser llevado a través del esquema de reacción y sustituirse según convenga con el sustituyente deseado. A menos que se especifique de otro modo, las variables son como se han definido anteriormente en referencia a la fórmula (I). Pueden realizarse reacciones entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferentemente entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones también pueden realizarse en recipientes a presión cerrados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

Esquema A

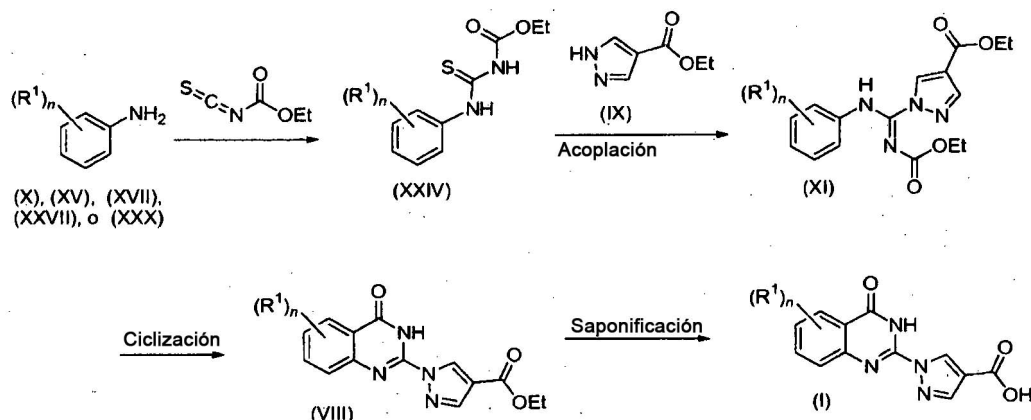


Con referencia al Esquema A, los compuestos de fórmula (I) se preparan a partir de derivados de ácido antranílico (III), en la que G^2 es -OH, -NH₂ o -O-alquilo C₁₋₄ y R¹ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, trifluoroalcoxi C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ y -NO₂. Diversos derivados de ácido antranílico de fórmula (III) están comercialmente disponibles o se preparan usando métodos conocidos, se hacen reaccionar con urea y se calientan proporcionando quinazolin-2,4-dionas de fórmula (IV). La cloración de compuestos de fórmula (IV) usando métodos como se describen en la materia o métodos como se describen en *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, 11, 2439-2444, usando oxocloruro de fósforo (POCl₃) en un disolvente tal como acetonitrilo (pueden emplearse aditivos opcionales tales como una base de amina terciaria, por ejemplo, alquilanilinas o diisopropiletilamina (DIEA)), con calentamiento, da dicloroquinazolinonas de fórmula (V). La hidrólisis de compuestos de fórmula (V) usando métodos conocidos o métodos como se describen en *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007; 50, 2297-2300, con una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. y similares, en un disolvente tal como THF, proporciona

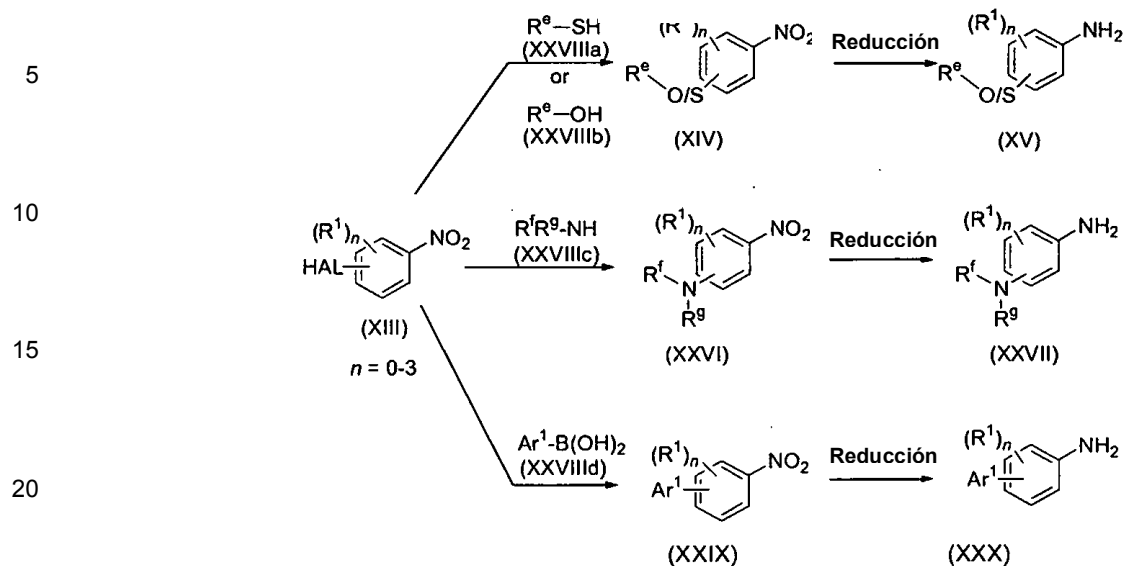
cloroquinazolinonas de fórmula (VI). La protección de las cloroquinazolinonas de fórmula (VI) se logra usando un reactivo de grupo protector adecuado, tal como cloruro de 2-metoxietoximetilo (MEMCl), en presencia de una base tal como DIEA, en un disolvente tal como THF, proporcionando tanto (VII^a) o (VII^b) como una mezcla de ambos. El desplazamiento del sustituyente de 2-cloro de los compuestos de fórmula (VII^a o VII^b) con diversos pirazol-4-carboxilatos comercialmente disponibles de fórmula (IX) se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar tal como DMF, N,N-dimetilacetamida (DMA) o THF, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH, o una mezcla de las mismas, a temperaturas elevadas que generalmente oscilan entre 80 °C y 120 °C. La posterior desprotección de PG usando un ácido tal como HCl en un disolvente apropiado tal como EtOH proporciona los compuestos de fórmula (VIII). La saponificación de compuestos de fórmula (VIII) con una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de los mismos en un disolvente tal como THF proporciona los compuestos de fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI) se hacen reaccionar directamente con diversos pirazol-4-carboxilatos comercialmente disponibles de fórmula (IX), en un disolvente tal como xilenos, a temperaturas elevadas que generalmente oscilan entre 100 °C y 130 °C, proporcionando compuestos de fórmula (VIII), eliminando la etapa de protección. La posterior saponificación de los compuestos de fórmula (VIII) con una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de los mismos en un disolvente tal como THF proporciona los compuestos de fórmula (I).

Esquema B



También se preparan compuestos de fórmula (I) según el Esquema B a partir de las anilinas comercialmente disponibles o sintéticamente accesibles apropiadamente sustituidas de fórmula (X), (XV), (XVII), (XXVII) o (XXX) preparadas usando métodos conocidos, métodos descritos en el Esquema C, o métodos como se describen en Journal of Organic Chemistry, 2008, 73 (6), 2473-75. Con referencia al Esquema B, anilinas funcionalizadas de fórmula (X), (XV), (XVII), (XXVII) o (XXX) se condensan con isotiocyanatos tales como isotiocianatoformiato de etilo en un disolvente tal como diclorometano (DCM) a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporcionando compuestos de fórmula (XXIV). El posterior acoplamiento de los compuestos de fórmula (XXIV) con pirazol-4-carboxilatos sustituidos comercialmente disponibles de fórmula (IX), en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI, DIC y similares, con o sin una base de amida tal como trietilamina, proporciona los compuestos de fórmula (XI). La ciclación de compuestos de fórmula (XI) con un ácido de Lewis apropiado tal como clorotrimetilsilano, cloruro de titanio (IV) y similares, aditivos tales como 2,6-di-*terc*-butilpiridina pueden o pueden no usarse, en un disolvente tal como DCE o DMF, tolueno y similares, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporciona los compuestos de fórmula (VIII). La saponificación de los compuestos de fórmula (VIII) con una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de las mismas en un disolvente tal como THF proporciona los compuestos de fórmula (I). Hay una abundancia de anilinas conocidas y comercialmente disponibles que pueden emplearse en los esquemas en el presente documento. Los esquemas ilustrados en el presente documento también proporcionan orientación para sintetizar una variedad de productos intermedios que no están fácilmente disponibles y son útiles para preparar los compuestos de la presente invención.

Esquema C

25 Se preparan productos intermedios de tioéter de fórmula (XV) según el Esquema C, en el que HAL es Cl, I o F. El hacer reaccionar halo-nitro-bencenos apropiadamente sustituidos comercialmente disponibles de fórmula (XIII) con alquiltioles o tiofenoles sustituidos de fórmula (XXVIIIa) en presencia de una base tal como DBU, en un disolvente tal como DMF y similares, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporciona productos intermedios de nitro de fórmula (XIV). La reducción del grupo nitro, empleando métodos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo polvo de cinc en presencia de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl en un disolvente tal como acetona, y similares, proporciona productos intermedios de anilina de fórmula (XV).

35 También se preparan productos intermedios de éter de fórmula (XVII) según el Esquema C, en el que HAL es F, Cl. El hacer reaccionar halo-nitro-bencenos apropiadamente sustituidos comercialmente disponibles de fórmula (XIII) con fenoles sustituidos (XXVIIIb) en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMSO, DMF, DMA y similares, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporciona productos intermedios de nitro de fórmula (XVI). La reducción del grupo nitro, empleando métodos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo polvo de cinc en presencia de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl en un disolvente tal como acetona, y similares, proporciona productos intermedios de anilina de fórmula (XVII).

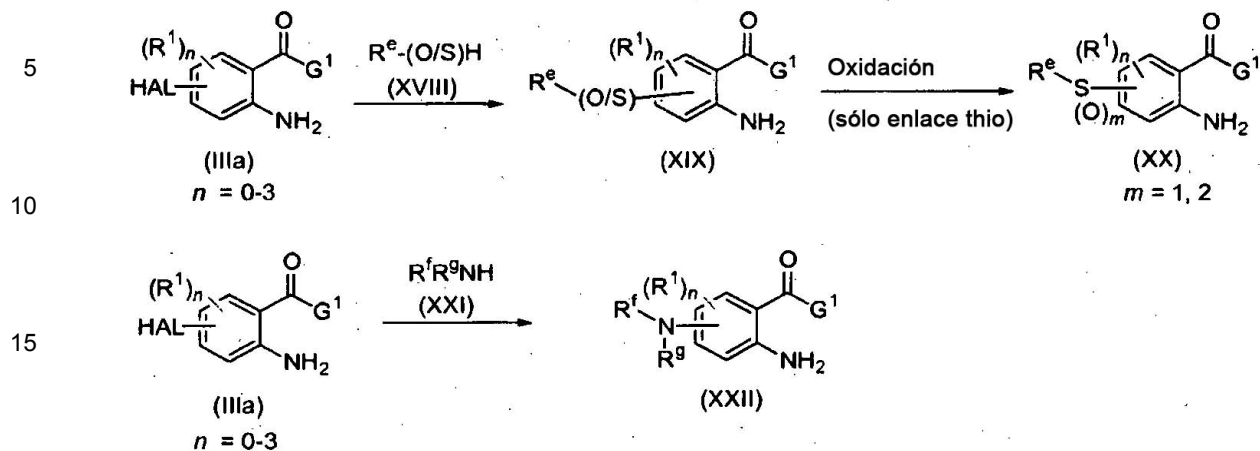
45 También se preparan productos intermedios de amino de fórmula (XXVII) según el Esquema C. El hacer reaccionar halo-nitro-bencenos apropiadamente sustituidos comercialmente disponibles de fórmula (XIII), en la que HAL es Cl, con heterocicloalquilaminas sustituidas comercialmente disponibles o sintéticamente accesibles de fórmula (XXVIIIc) en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMSO, DMF, DMA, y similares, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporciona productos intermedios de nitro de fórmula (XXVI). La reducción del grupo nitro, empleando métodos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo polvo de cinc en presencia de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl en un disolvente tal como acetona, y similares, proporciona productos intermedios de anilina de fórmula (XXVII).

50 También se preparan productos intermedios de biarilo de fórmula (XXX) según el Esquema C. Bajo condiciones de Suzuki, el hacer reaccionar compuestos de fórmula (XIII), en la que HAL es un halógeno adecuado, con ácidos o ésteres aril o heteroarilborónicos monocíclicos de fórmula (XXVIIId), en presencia de un catalizador organometálico de transición tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y una base adecuada tal como CsF, en un disolvente tal como THF, proporciona productos intermedios de biarilo de fórmula (XXIX). La reducción del grupo nitro, empleando métodos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo polvo de cinc en presencia de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl en un disolvente tal como acetona, y similares, proporciona productos intermedios de anilina de fórmula (XXX).

60

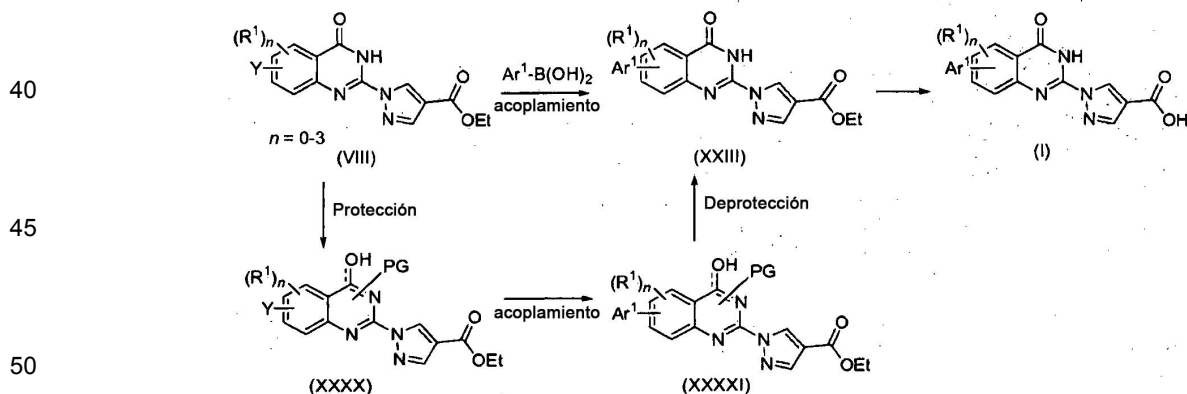
65

Esquema D



Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XIX) según el Esquema D. El hacer reaccionar derivados del ácido 2-amino-4-halobenzoico sustituido de fórmula (IIIa), en la que G^1 es $-NH_2$ y HAL es Cl o F, con bencil y alquiltioles o alcoholes heteroaromáticos aromáticos de fórmula (XVIII) en presencia de una base tal como K_2CO_3 , NaH o similares, en un disolvente tal como DMF, puede proporcionar productos intermedios de tioéter o de éter de fórmula (XIX). Si los productos intermedios de fórmula (XIX) son tioéteres, la oxidación del átomo de azufre usando oxona, *m*CPBA u otros peróxidos orgánicos puede proporcionar productos intermedios de sulfona y de sulfóxido de fórmula (XX). También puede ser ventajoso realizar la oxidación en otras etapas en la ruta de síntesis. Pueden separarse sulfóxidos racémicos en esta etapa o en una etapa posterior usando métodos conocidos para aquellos expertos en la materia, tales como cromatografía quiral o cristalización y similares. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XXII) según el Esquema D. Se hacen reaccionar derivados del ácido 2-amino-4-halobenzoico sustituido de fórmula (III), en la que G^1 es $-NH_2$ y HAL es Cl, Br, o F, con NHR^fR^g de fórmula (XXI), en la que NHR^fR^g es una bencil, alquil y cicloalquilamina heteroaromática aromática, en presencia de una base tal como K_2CO_3 o similares, en un disolvente tal como DMF o THF, proporcionando productos intermedios de amino de fórmula (XXII).

Esquema E



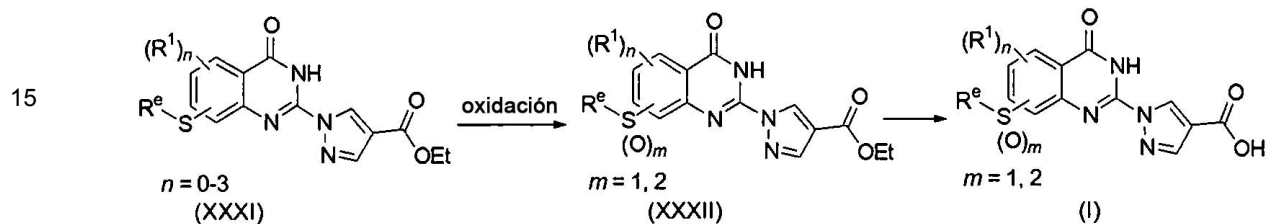
Los compuestos de fórmula (I) se preparan según el Esquema E, en el que Ar^1 es un fenilo opcionalmente sustituido o anillo de heteroarilo monocíclico. Bajo condiciones de Suzuki, los compuestos de fórmula (VIII), en la que Y es un halógeno o triflato adecuado, se hacen reaccionar con ácidos o ésteres aril o heteroarilborónicos monocíclicos, en presencia de un catalizador organometálico de transición tal como $PdCl_2(dppf)$ y una base adecuada tal como CsF, proporcionando productos intermedios de biarilo de fórmula (XXIII). Además de las condiciones de Suzuki, pueden emplearse otras reacciones de acoplamiento conocidas en la técnica, por ejemplo, reacción con reactivos de organocinc, organoestaño, organomagnesio y similares. La saponificación del grupo carboxi sobre el anillo de pirazol de compuestos de fórmula (XXIII), usando una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de las mismas en un disolvente tal como THF, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporciona los compuestos de fórmula (I).

Adicionalmente, las quinazolinonas de fórmula (VIII) también se protegen con un grupo protector adecuado antes de la reacción de acoplamiento, por ejemplo, 2-clorometoxi-etiltrimetilsilano (SEMCl) o cloruro de 2-metoxietoximetilo (MEMCl) en presencia de una base tal como DIEA, y similares, en un disolvente tal como THF, y similares,

proporcionando compuestos de fórmula (XXXX). El grupo protector, PG, protege el oxígeno o el nitrógeno de la quinazolinona, o una mezcla de tanto especies protegidas con oxígeno como nitrógeno como se indica anteriormente por las líneas discontinuas. La eliminación del grupo protector, después de la reacción de acoplamiento (como se ha descrito anteriormente), se afecta usando un ácido tal como HCl en un disolvente apropiado tal como EtOH, proporciona los compuestos de fórmula (XXIII). La saponificación del grupo carboxi sobre el anillo de pirazol de los compuestos de fórmula (XXIII), usando una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de las mismas en un disolvente tal como THF, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporciona los compuestos de fórmula (I).

10

Esquema F



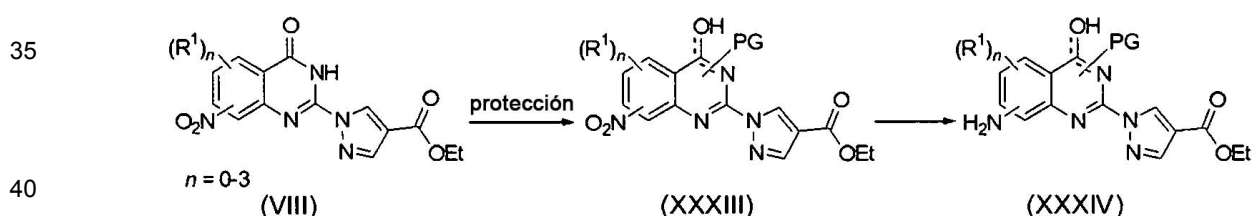
20

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) según el Esquema F. Los compuestos de fórmula (XXXI) se oxidan usando reactivos conocidos tales como ácido meta-cloroperbenzoico o complejo de urea/peróxido de hidrógeno, y similares, en un disolvente adecuado tal como DCE, y similares, proporcionando compuestos de fórmula (XXXII). Se preparan sulfóxidos y sulfonas de fórmula (XXXII), en la que m es uno o dos, dependiendo de la estequiometría, el reactivo de oxidación y/o la reactividad del sustrato. En el caso de análogos de sulfóxido, los enantiómeros resultantes pueden separarse usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como cromatografía quiral o resolución clásica. La saponificación del grupo carboxi sobre el anillo de pirazol usando una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de las mismas en un disolvente tal como THF, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporciona los compuestos de fórmula (I).

25

30

Esquema G



40

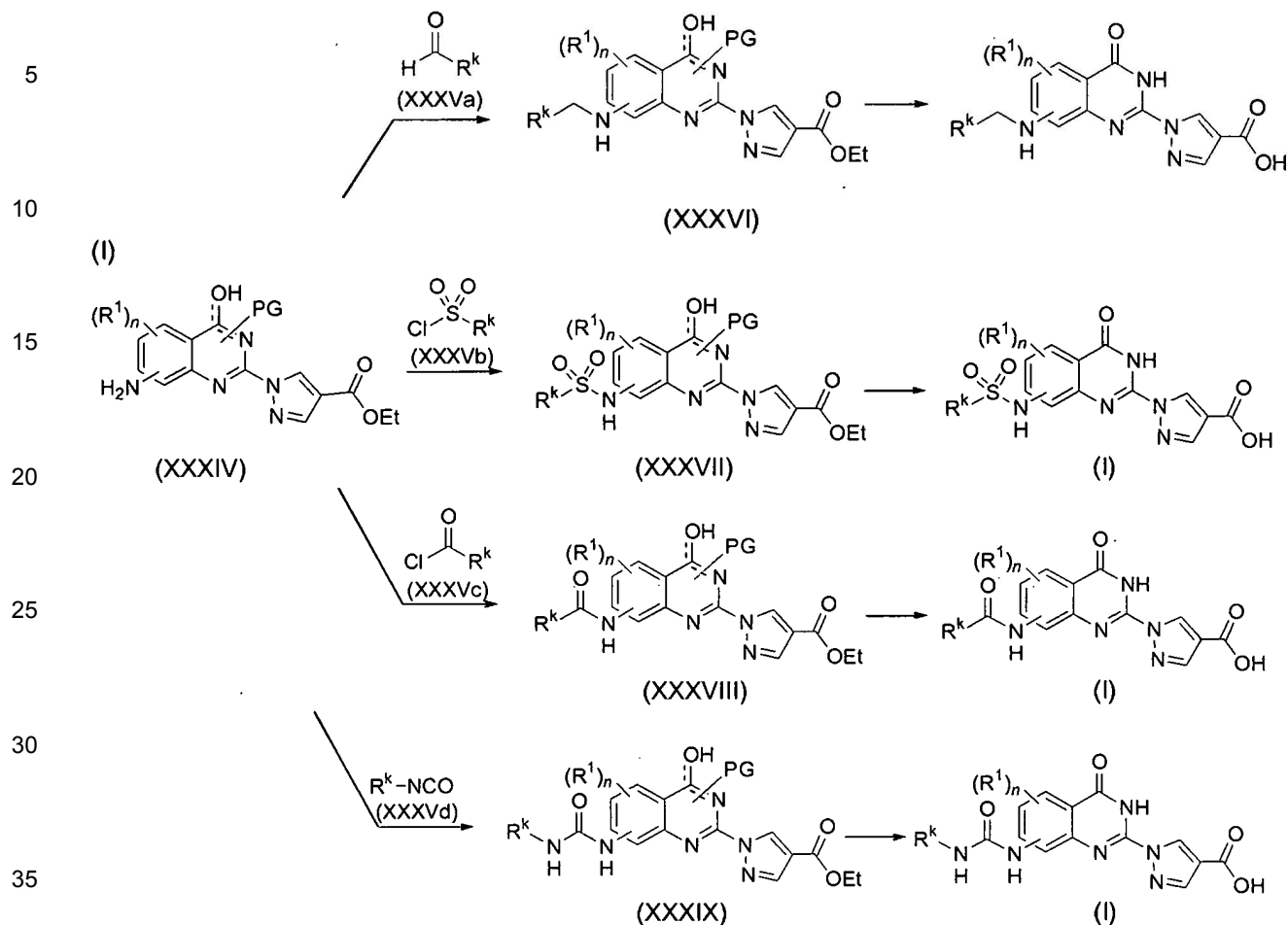
Se preparan compuestos de fórmula (XXXIV) según el Esquema G. Se protegen quinazolinonas de fórmula (VIII) con un grupo protector adecuado tal como 2-clorometoxi-etiltrimetilsilano (SEMCI) o cloruro de 2-metoxietoximetilo (MEMCI) en presencia de una base tal como DIEA, y similares, en un disolvente tal como THF, y similares, proporcionando compuestos de fórmula (XXXIII). El grupo protector, PG, protege el oxígeno o el nitrógeno de la quinazolinona, o una mezcla de tanto especies protegidas con oxígeno como nitrógeno como se indica anteriormente por las líneas discontinuas. La reducción del grupo nitro de compuestos de fórmula (XXXIII), empleando métodos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo polvo de cinc en presencia de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , en un disolvente tal como acetona, y similares, proporciona productos intermedios de anilina de fórmula (XXXIV).

55

60

65

Esquema H



40 Los compuestos de fórmula (XXXVI) se preparan según el Esquema G. La aminación reductora de quinazolinonas de fórmula (XXXIV), empleando métodos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXXIV) con un aldehído adecuado de fórmula (XXXVa), en presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 o NaCNBH_3 en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano (DCE), y similares, con aditivos opcionales tales como ácido acético o un ácido de Lewis apropiado, proporciona quinazolinonas de fórmula (XXXVI). La posterior eliminación del grupo protector usando un ácido tal como HCl en un disolvente apropiado tal como EtOH, seguido de saponificación con una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de las mismas en un disolvente tal como THF, proporciona los compuestos de fórmula (I).

50 Los compuestos de fórmulas (XXXVII), (XXXVIII) y (XXXIX) se preparan según el Esquema G. Las quinazolinonas de fórmula general (XXXIV) se acoplan a cloruros de sulfonilo comercialmente disponibles o sintéticamente accesibles de fórmula (XXXVb), cloruros de ácido de fórmula (XXXVc), o isocianatos de fórmula (XXXVd), en presencia de base tal como DIEA, piridina, y similares, en un disolvente tal como THF y similares, a temperaturas que oscilan de 0 °C a 60 °C, proporcionando compuestos de fórmula (XXXVII), (XXXVIII) y (XXXIX). La posterior desprotección del grupo protector usando un ácido tal como HCl en un disolvente apropiado tal como EtOH, seguido de saponificación con una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de las mismas en un disolvente tal como THF, proporciona sulfonamidas de fórmula (I), amidas de fórmula (I) y ureas de fórmula (I).

EJEMPLOS

Química:

60 En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos, a menos que se indique lo contrario.

65 A menos que se establezca de otro modo, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta). Si las disoluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Si las mezclas, disoluciones y extractos se "concentraron", normalmente se concentraron en un

evaporador rotatorio a presión reducida.

Se realizó cromatografía en capa fina (CCF) usando placas de gel de sílice previamente recubiertas con 250 μm de 2,5 cm x 7,5 cm o 250 μm de 5,0 cm x 10,0 cm de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck. Se realizó cromatografía en capa fina preparativa usando placas de 20 cm x 20 cm previamente recubiertas con 0,5 mm de gel de sílice 60 F₂₅₄ de EM Science con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm.

Se realizó cromatografía ultrarrápida de fase normal (CCF) sobre gel de sílice (SiO₂) eluyendo con hexanos/acetato de etilo, a menos que se indique lo contrario.

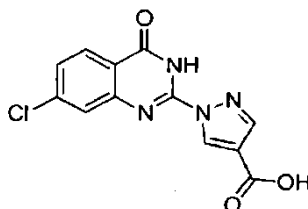
Se realizó HPLC de fase inversa sobre un Hewlett Packard HPLC Series 1100, con una columna Eclipse XDB-C₈ (3,5 μm , 4,6 x 150 mm). La detección se hizo a $\lambda = 230, 254$ y 280 nm. El gradiente fue 10 al 99 % de acetonitrilo/agua (0,05 % de ácido trifluoroacético) durante 8,0 min con una velocidad de flujo de 0,75 ml/min. Alternativamente, se realizó HPLC preparativa en un sistema de HPLC automático de Shimadzu usando un manipulador de líquidos Gilson 215 usando el software LCMSSolution con detección de picos de UV hecha a $\lambda = 254$ nm y dotada de una columna de fase inversa Inertsil ODS-3 (3 μm , 30 x 100 mm); gradiente móvil del 5-99 % de acetonitrilo/agua (0,05 % de ácido trifluoroacético) durante 7 min y velocidades de flujo de 80 ml/min. La columna se calentó a 45 °C con un baño de agua caliente. Alternativamente, se realizó HPLC preparativa en un sistema de HPLC automático Dionex APS usando el software Chromeleon con detección de picos de UV hecha a $\lambda = 220$ y 254 nm y dotada de una columna Sunfire prep C18 OBD de fase inversa (5 μm , 30 x 150 mm); gradiente móvil del 15-100 % de acetonitrilo/agua (0,05 % de ácido trifluoroacético) durante 10-20 min y velocidades de flujo de 20 ml/min.

Se obtuvieron espectros de masas (EM) sobre un Agilent series 1100 MSD equipado con una fuente multimodal positiva y negativa de ESI/APCI, a menos que se indique lo contrario.

Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) sobre espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de RMN ¹H a continuación es: desplazamiento químico en ppm a campo bajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad aparente, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Versión 6.0.2 (CambridgeSoft, Cambridge, MA) o ACD/Name Versión 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

Ejemplo 1: Ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de 7-cloro-1H-quinazolin-2,4-diona. Se calentó una mezcla de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (2,00 g, 11,6 mmoles) y urea (2,80 g, 46,6 mmoles) a 200 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y la masa resultante se trituró bien con agua. El producto se recogió por filtración (2,30 g, 100 %). Los datos de EM y RMN están de acuerdo con aquellos que se han descrito previamente: Organic Process Research & Development, 2003, 7, 700-706. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12,00 (s a, 2H), 8,59-8,53 (m, 1H), 7,93-7,80 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de 2,4,7-tricloroquinazolina. Se suspendió una mezcla de 7-cloro-1H-quinazolin-2,4-diona (2,0 g, 10 mmoles) en ACN (50 ml), luego se añadió POCl₃ (5,0 ml, 55 mmoles). Esto fue seguido de la adición de DIEA (5,0 ml, 28 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 36 h, y a continuación se dejó enfriar a ta y se concentró. El residuo se trató cuidadosamente con hielo y bicarbonato sódico. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó. La purificación cromatográfica (EtOAc/hexanos 0:100 a 10:90) proporcionó el compuesto del título (2,1 g, 89 %). Los datos de EM y RMN están de acuerdo con aquellos que se han descrito previamente: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, 11, 2439-2444. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de 2,7-dicloro-4-oxoquinazolina. Se añadió una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico (19 ml, 19 mmoles) a una mezcla de 2,4,7-tricloroquinazolina (2,0 g, 8,5 mmoles) y THF (30 ml) que se había enfriado a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó vigorosamente durante 2 h. La mezcla se concentró para eliminar el THF, y la fase acuosa restante se enfrió a 0 °C y se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 1,0 M (25 ml). La mezcla resultante se dejó reposar a 0 °C durante 20 min, el sólido se recogió por filtración y se secó proporcionando el compuesto del título (1,7 g, 92 %). Los datos de EM y RMN están de acuerdo con aquellos que se han descrito previamente: Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 2297-2300.

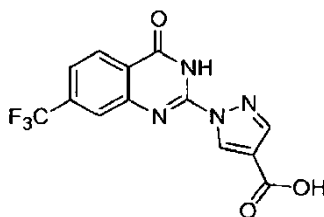
Etapa D: Preparación de 2,7-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-quinazolina. Se añadió gota a gota cloruro de 2-metoxietoximetilo (1,0 ml, 8,8 mmoles) a una disolución de 2,7-dicloro-4-oxoquinazolina (1,7 g, 7,8 mmoles), DIEA (2,1 ml, 12 mmoles) y THF (20 ml). Se dejó que la reacción avanzara a ta durante 16 h, y a continuación se añadió EtOAc (250 ml). La disolución se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). A continuación, la fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo resultante se trituró con EtOH proporcionando el compuesto del título (2,0 g, 83 %). Este material se usó directamente sin más purificación.

Etapa E: Preparación de éster etílico del ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de 2,7-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-quinazolina (0,68 g, 2,2 mmoles), pirazol-4-carboxilato de etilo (0,34 g, 2,4 mmoles), Cs₂CO₃ (1,2 g, 3,6 mmoles) y DMF anhidra (10 ml) se calentó a 120 °C durante 20 min, y a continuación se enfrió a 0 °C. La mezcla se diluyó cuidadosamente con HCl ac. 1 M (30 ml). Se dejó que la mezcla se calentara a ta y el precipitado se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (0,35 g, 50 %). EM (Cl): masa calc. para C₁₄H₁₁ClN₄O₃, 318,7; m/z hallada, 317,0 [M-H]⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,04 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa F: Preparación de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (240 mg, 0,74 mmoles), LiOH ac. 1 M (4,0 ml) y THF (6 ml) se agitó rápidamente durante 6 h. La mezcla se concentró para eliminar el THF, y el residuo acuoso se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (205 mg, 71 %). EM (Cl): masa calc. para C₁₂H₇ClN₄O₃, 290,7; m/z hallada, 289,0 [M-H]⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,99 (s a, 2H), 8,93 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H).

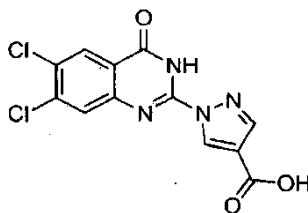
Los compuestos en los Ejemplos 2-16 se prepararon usando métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2: Ácido 1-(7-trifluorometil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



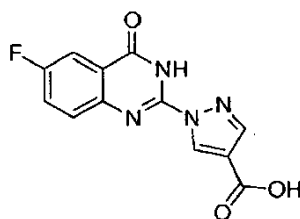
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos en el Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-4-trifluorometilbenzoico en la etapa A. EM (Cl): masa calc. para C₁₃H₇F₃N₄O₃, 324,2; m/z hallada, 323,0 [M-H]⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 14,17 - 12,12 (m a, 2H), 8,98 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H).

Ejemplo 3: Ácido 1-(6,7-dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



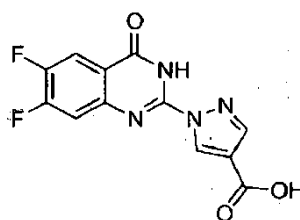
El compuesto del título se preparó según los métodos descritos en el Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-4,5-diclorobenzoico en la etapa A. EM (Cl): masa calc. para C₁₂H₆Cl₂N₄O₃, 325,1; m/z hallada, 323,0 [M-H]⁻. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,58 - 12,82 (m a, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 4: Ácido 1-(6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



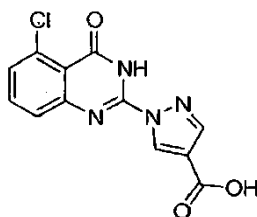
10 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-5-fluorobenzoico en la etapa A. EM (CI): masa calc. para $C_{12}H_7FN_4O_3$, 274,2; m/z hallada, 273,0 $[M-H]^-$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,53 - 12,42 (m a, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 - 7,65 (m, 3H).

15 Ejemplo 5: Ácido 1-(6,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, sal de trifluoroacetato.



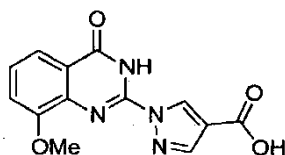
25 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico en la etapa A. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_6F_2N_4O_3$, 292,2; m/z hallada, 209,9 $[M-H]^-$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,79 - 12,30 (m a, 2H), 8,95-8,87 (m a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).

30 Ejemplo 6: Ácido 1-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



40 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-6-clorobenzoico en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_7ClN_4O_3$, 290,7; m/z hallada, 289,0 $[M-H]^-$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,39 - 12,49 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

45 Ejemplo 7: Ácido 1-(8-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

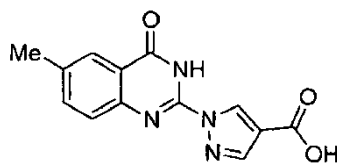


55 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-3-metoxibenzoico en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{10}N_4O_4$, 286,2; m/z hallada, 287,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,97 (s a, 1H), 12,85 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

60 Ejemplo 8: Ácido 1-(6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

65

5



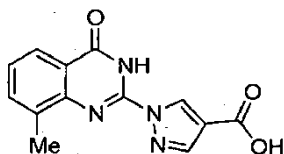
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-5-metilbenzoico en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{10}N_4O_3$, 270,2; m/z hallada, 271,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,14 - 12,84 (s a, 1H), 12,82 - 12,56 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).

15

Ejemplo 9: Ácido 1-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



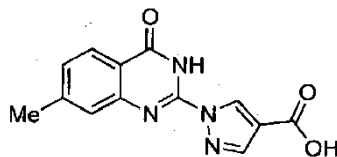
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-3-metilbenzoico en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{10}N_4O_3$, 270,3; m/z hallada, 269,2 $[M-H]^-$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,29 - 12,58 (m a, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

30

Ejemplo 10: Ácido 1-(7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



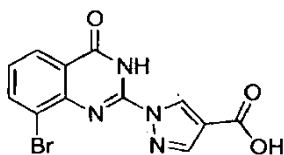
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-4-metilbenzoico en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{10}N_4O_3$, 270,3; m/z hallada, 271,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,97 (s a, 1H), 12,70 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

45

Ejemplo 11: Ácido 1-(8-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



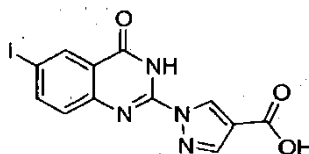
55

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-3-bromobenzoico en la etapa A. EM (CI): masa calc. para $C_{12}H_7BrN_4O_3$, 335,1; m/z hallada, 333,0 $[M-H]^-$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,31 - 12,94 (s a, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 - 8,07 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H).

60

Ejemplo 12: Ácido 1-(6-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

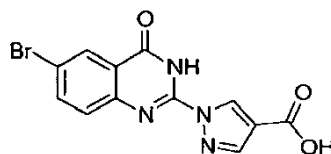
65



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-5-yodobenzoico en la etapa A. EM (CI): masa calc. para $C_{12}H_7IN_4O_3$, 382,1; m/z hallada, 380,9 $[M-H]^-$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s a, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 13: Ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

5

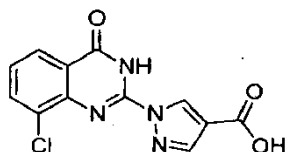


10 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-5-bromobenzoico en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_7BrN_4O_3$, 335,1; m/z hallada, 336,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,87 (s a, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H).

15

Ejemplo 14: Ácido 1-(8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

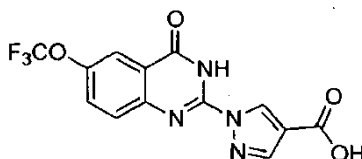
20



25 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-3-clorobenzoico en la etapa A. EM (CI): masa calc. para $C_{12}H_7ClN_4O_3$, 290,7; m/z hallada, 292,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,13 (s a, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 15: Ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

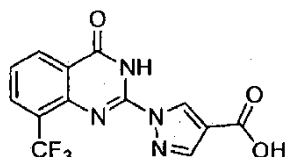
30



35 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-5-trifluorometoxibenzoico en la etapa A. EM (CI): masa calc. para $C_{13}H_7F_3N_4O_4$, 340,2; m/z hallada, 341,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s a, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 - 7,79 (m a, 2H).

40 Ejemplo 16: Ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

45

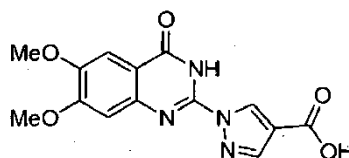


50 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1 usando ácido 2-amino-3-trifluorometilbenzoico en la etapa A. EM (CI): masa calc. para $C_{13}H_7F_3N_4O_3$, 324,2; m/z hallada, 325,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,28 (s a, 1H), 13,15 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H).

55 Ejemplo 17: Ácido 1-(6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

55

60



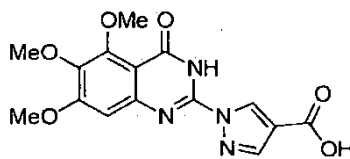
65 Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[(3,4-dimetoxi-fenilamino)-etoxicarbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una disolución de 3,4-dimetoxianilina (0,15 g, 1,0 mmoles), isotiocianatoformiato de etilo (0,14 ml, 1,2 mmoles) y DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmoles), pirazol-4-carboxilato de etilo (0,17 g, 1,2 mmoles) y EDCI (0,19 g, 1,2 mmoles) y la disolución se agitó a

temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró proporcionando el compuesto del título en bruto (390 mg, 100 %). Este material se usó sin purificación: EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{22}N_4O_6$, 390,4; m/z hallada, 391,4[M+H]⁺.

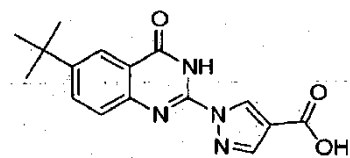
5 Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió clorotrimetilsilano (1,26 ml, 10,0 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[(3,4-dimetoxi-fenilamino)-etoxicarbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,39 g, 1,0 mmoles) y DMF (3 ml), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h en un tubo cerrado. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (2 ml). La mezcla de reacción en bruto se concentró a presión reducida y la mezcla acuosa resultante se ajustó a pH 7
10 usando NH_4OH acuoso 2 M. El residuo se trituró bien y se recogió por filtración a vacío. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0,28 g, 81 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{16}N_4O_5$, 344,4; m/z hallada, 345,7[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,06-12,23 (m a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

15 Etapa C: Preparación de ácido 1-(6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,28 g, 0,81 mmoles), KOH ac. 1 M (3,0 ml) y THF (3,0 ml) se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró para eliminar el THF y el residuo acuoso se acidificó hasta pH 2 con HCl ac. 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (0,23 g, 89 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{12}N_4O_5$, 316,3; m/z hallada, 317,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,32 -12,29 (m a, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

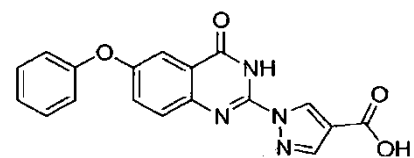
Ejemplo 18: Ácido 1-(5,6,7-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

25  El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 3,4,5-trimetoxi-anilina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{15}N_4O_6$, 346,3; m/z hallada, 347,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,16-12,82 (m a, 1H), 12,64-12,20 (m a, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,94 (s, 3H); 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

35 Ejemplo 19: Ácido 1-(6-*tert*-butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

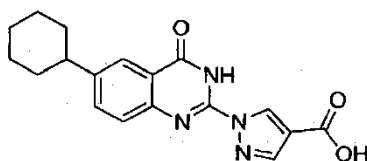
40  El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-*tert*-butilanilina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{16}N_4O_3$, 312,3; m/z hallada, 313,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12,90 (m a, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

50 Ejemplo 20: Ácido 1-(4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

55  El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-fenoxianilina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{12}N_4O_4$, 348,3; m/z hallada, 349,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,16-12,96 (m a, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2,9, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H).

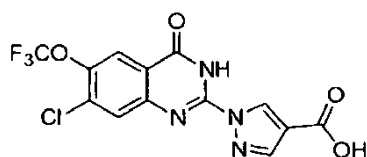
60 Ejemplo 21: Ácido 1-(6-ciclohexil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

65



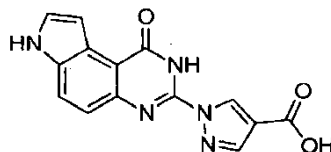
5 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-ciclohexilanilina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}N_4O_3$, 338,3; m/z hallada, 339,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,95 (s, 1H), 12,78 -12,59 (m a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 1,82 (d, $J = 12,7$ Hz, 4H), 1,72 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,44 (dd, $J = 24,5, 12,6$ Hz, 4H), 1,29 (s, 1H).

Ejemplo 22: Ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



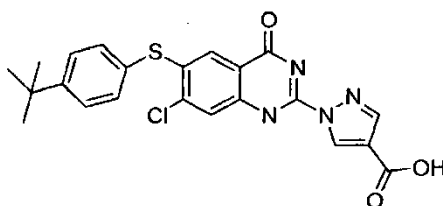
15 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 3-cloro-4-trifluorometoxianilina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{13}H_6ClF_3N_4O_4$, 374,6; m/z hallada, 375,3 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,49 - 13,16 (m a, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

25 Ejemplo 23: Ácido 1-(1-oxo-2,7-dihidro-1H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



30 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 5-aminoindol en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_9N_5O_3$, 295,3; m/z hallada, 296,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 11,79 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H).

Ejemplo 24: Ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-fenilsulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



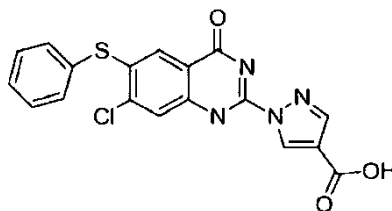
40 Etapa A: Preparación de 1-(4-*tert*-butil-fenilsulfanil)-2-cloro-4-nitro-benceno: Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno puro (DBU, 1,2 ml, 7,8 mmoles) a una disolución de 4-*tert*-butiltiofenol (0,95 g, 5,7 mmoles), 3,4-dicloronitrobenzono (1,0 g, 5,2 mmoles) y DMF (15 ml). La disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, a continuación 1 h a 60 °C. Se dejó que la mezcla se enfriara y se vertió sobre hielo. Se recogió el precipitado amarillo resultante y se secó. El producto en bruto se usó sin más purificación.

55 Etapa B: Preparación de 4-(4-*tert*-butil-fenilsulfanil)-3-cloroanilina: Se disolvió 1-(4-*tert*-butil-fenilsulfanil)-2-cloro-4-nitro-benceno en acetona (15 ml), a continuación se añadió NH_4Cl acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió polvo de cinc sólido (3,7 g, 56 mmoles) en porciones durante 10 min con agitación rápida. Se dejó que la mezcla se calentara a ta y se agitó 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml), se secó y se filtró a través de Celite®. La eliminación del disolvente dio un residuo amarillo, que se usó sin más purificación. EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{18}ClNS$, 291,1; m/z hallada 292,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 7,33 - 7,21 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 8,5, 2H$), 6,77 (d, $J = 2,4, 1H$), 6,55 (dd, $J = 8,4, 2,4, 1H$), 5,80 (s, 2H), 1,22 (s, 9H).

65 Etapa C: Preparación de ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-fenilsulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico: El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-(4-*tert*-butil-fenilsulfanil)-3-cloroanilina. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}ClN_4O_3S$, 454,9; m/z hallada, 455,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,0,1 (s a, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5, 2H$), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, $J =$

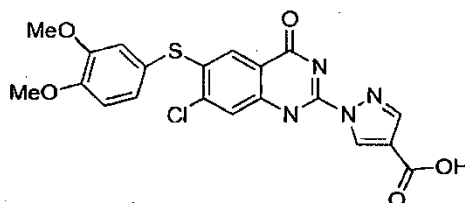
8,4, 2H), 1,22 (s, 9H).

Ejemplo 25: Ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenilsulfanil-1,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



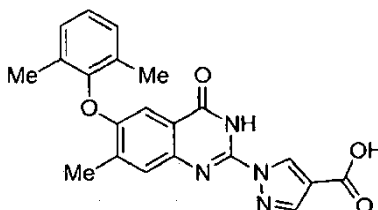
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 24 usando tiofenol en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_3S$, 398,0; m/z hallada, 399,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s a, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 6H).

Ejemplo 26: Ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenilsulfanil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 24 usando 3,4-dimetoxitiofenol en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}ClN_4O_5S$, 458,9 m/z hallada, 459,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s a, 2H), 8,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

Ejemplo 27: Ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de 4-(2,6-dimetil-fenoxi)-3-metil-nitrobenzono. Una disolución de 2,6-dimetilfenol (0,87 g, 7,1 mmoles), carbonato de potasio (0,98 g, 7,1 mmoles), 2-fluoro-5-nitrotolueno (1,0 g, 6,4 mmoles) y DMF (20 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 250 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró proporcionando el compuesto del título en bruto (1,5 g, 92 %). Este material se usó sin purificación: EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{15}NO_3$, 257,3; m/z hallada, 258,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,16 (dd, $J = 2,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 3H), 6,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,09 (s, 6H).

Etapa B: Preparación de 4-(2,6-dimetil-fenoxi)-3-metil-anilina. Se añadió polvo de cinc (3,86 g, 59,1 mmoles) a una disolución con agitación de 4-(2,6-dimetil-fenoxi)-3-metil-nitrobenzono (1,5 g, 5,9 mmoles), acetona (20 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de EtOAc y se filtró a través de tierra de diatomeas. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró proporcionando el compuesto del título en bruto (0,79 g, 59 %). Este material se usó sin purificación: EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{17}NO$, 227,3; m/z hallada, 227,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,07 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,01 (dd, $J = 8,3, 6,5$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,31 (dd, $J = 8,5, 2,9$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (s, 6H).

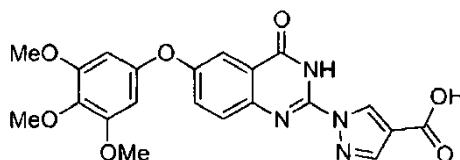
Etapa C: Preparación de éster etílico del ácido 1-[[4-(2,6-dimetil-fenoxi)-3-metil-fenilamino]-etoxicarbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una disolución de 4-(2,6-dimetil-fenoxi)-3-metil-anilina (0,80 g, 3,5 mmoles), isotiocianatoformiato de etilo (0,40 ml, 3,5 mmoles) y DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron pirazol-4-carboxilato de etilo (0,54 g, 3,9 mmoles) y DIC (0,54 ml, 3,5 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó por CCF (EtOAc/hexanos 0:100 a 50:50) proporcionando el compuesto del título (0,97 g, 60 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{28}N_4O_5$, 464,5; m/z hallada,

465,1 [M+H]⁺.

Etapa D: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió cloruro de titanio (IV) (0,25 ml, 2,3 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[[4-(2,6-dimetil-fenoxi)-3-metil-fenilamino]-etoxicarbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,97 g, 2,1 mmoles) y DCE (10 ml), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de EtOH. La mezcla se agitó durante 30 min y se concentró a sequedad. El sólido se y se purificó por CCF (CH₃CN/DCM, gradiente 0:100 a 20:80) proporcionando el compuesto del título (0,28 g, 32 %). EM (ESI): masa calc. para C₂₃H₂₂N₄O₄, 418,4; m/z hallada, 419,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 12,77 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa E: Preparación de ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,25 g, 0,60 mmoles), KOH ac. 1 M (5,0 ml) y THF (5,0 ml) se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró para eliminar el THF y el residuo acuoso se acidificó hasta pH 2 con HCl ac. 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (0,22 g, 93 %). EM (ESI): masa calc. para C₂₁H₁₈N₄O₄, 390,1; m/z hallada, 391,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 12,99 (s, 1H), 12,72 (s, 1H), 8,90 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,07 (d, J = 8,2 Hz, 6H).

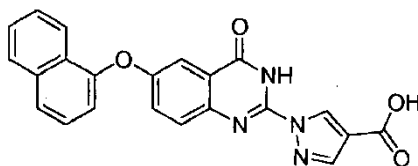
Ejemplo 28: Ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[[4-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)-fenilamino]-etoxicarbonilimino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas A-C, usando 3,4,5-trimetoxi-fenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para C₂₅H₂₈N₄O₈, 512,5; m/z hallada, 513,2 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas D-E, usando clorotrimetilsilano en lugar de cloruro de titanio (IV) en la etapa D. EM (ESI): masa calc. para C₂₁H₁₈N₄O₇, 438,1; m/z hallada, 439,1 [M+H]⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 12,99 (s, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,68 (s, 3H).

Ejemplo 29: Ácido 1-[6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



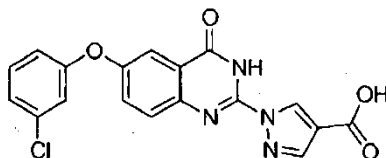
Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-{etoxicarbonilimino-[4-(naftalen-1-iloxi)-fenilamino]-metil}-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas A-C, usando 1-naftol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para C₂₆H₂₄N₄O₅, 472,2; m/z hallada, 473,2 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió cloruro de titanio (IV) (0,86 ml, 7,8 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-{etoxicarbonilimino-[4-(naftalen-1-iloxi)-fenilamino]-metil}-1H-pirazol-4-carboxílico (0,74 g, 1,6 mmoles) y DCE (10 ml), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de EtOH. La mezcla se agitó durante 30 min y el precipitado sólido se recogió por filtración a vacío (0,46 g, 69 %). EM (ESI): masa calc. para C₂₄H₁₈N₄O₄, 426,1; m/z hallada, 427,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 12,87 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,39 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Preparación de ácido 1-[6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-[6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,42

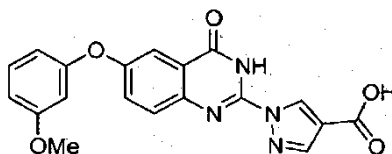
g, 0,99 mmoles), KOH ac. 1 M (5,0 ml) y THF (5,0 ml) se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró para eliminar el THF y el residuo acuoso se acidificó hasta pH 2 con HCl ac. 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (0,34 g, 86 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{14}N_4O_4$, 398,1; m/z hallada, 399,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 30: Ácido 1-[6-(3-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



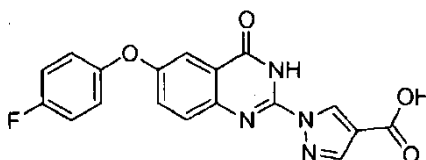
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 3-clorofenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_4$, 382,1; m/z hallada, 383,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 31: Ácido 1-[6-(3-metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



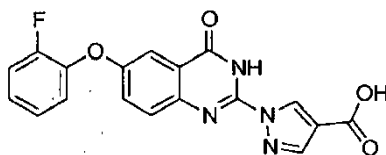
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 28 usando 3-metoxifenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_5$, 378,1; m/z hallada, 379,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).

Ejemplo 32: Ácido 1-[6-(4-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 4-fluorofenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}FN_4O_4$, 366,1; m/z hallada, 367,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,89 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H).

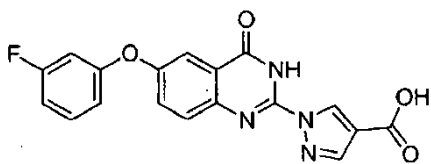
Ejemplo 33: Ácido 1-[6-(2-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2-fluorofenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}FN_4O_4$, 366,1; m/z hallada, 367,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 4H).

Ejemplo 34: Ácido 1-[6-(3-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

5



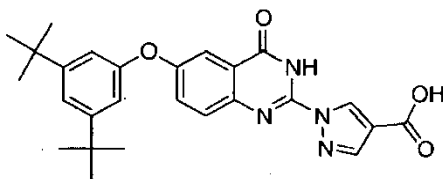
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 3-fluorofenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}FN_4O_4$, 366,1; m/z hallada, 367,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,97-12,79 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 17,0, 9,2$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

15

Ejemplo 35: Ácido 1-[6-(3,5-di-*tert*-butil-fenoxy)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



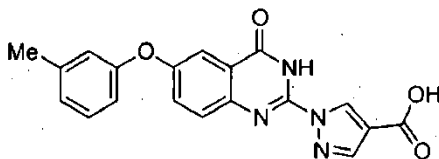
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 3,5-di-*tert*-butilfenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{28}N_4O_4$, 460,2; m/z hallada, 461,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,93-12,74 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 1,28 (s, 18H).

30

Ejemplo 36: Ácido 1-(4-oxo-6-*m*-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



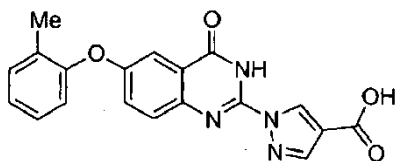
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 3-metilfenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_4$, 362,1; m/z hallada, 363,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,96 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

45

Ejemplo 37: Ácido 1-(4-oxo-6-*o*-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



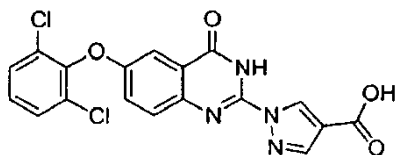
55

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2-metilfenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_4$, 362,1; m/z hallada, 363,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H).

60

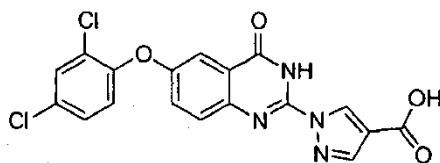
Ejemplo 38: Ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxy)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

65



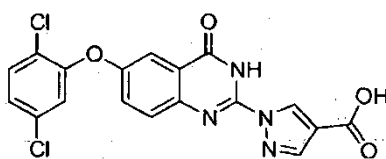
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,6-diclorofenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$, 416,0; m/z hallada, 417,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,94 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H).

Ejemplo 39: Ácido 1-[6-(2,4-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



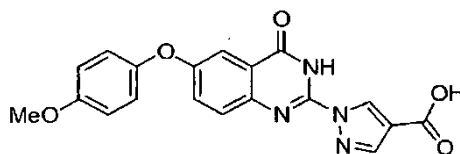
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,4-diclorofenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$, 416,0; m/z hallada, 417,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,96 (s, 1H), 12,94 -12,73 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 40: Ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



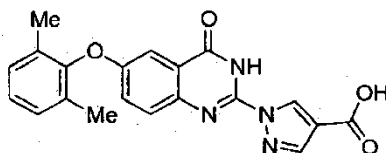
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,5-diclorofenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$, 416,0; m/z hallada, 417,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,95 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 41: Ácido 1-[6-(4-metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



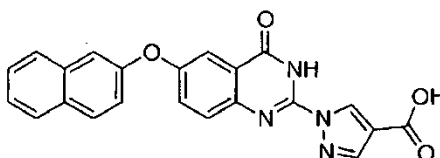
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 4-metoxifenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A, y con la adición de 1,5 eq. de 2,6-di-*tert*-butilpiridina en la etapa D. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_5$, 378,1; m/z hallada, 379,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,93 (s, 1H), 12,88 -12:67 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 3,79 (s, 3H).

Ejemplo 42: Ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



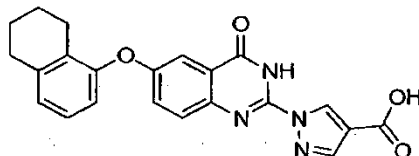
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,6-dimetilfenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}N_4O_4$, 376,1; m/z hallada, 377,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,82 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 8,3, 6,6$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,09 (s, 6H).

Ejemplo 43: Ácido 1-[6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



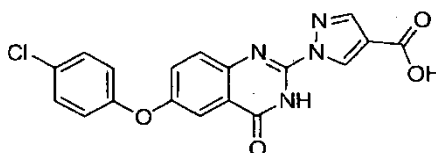
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2-naftol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{14}N_4O_4$, 398,1; m/z hallada, 399,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 3H), 7,39 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 44: Ácido 1-[4-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



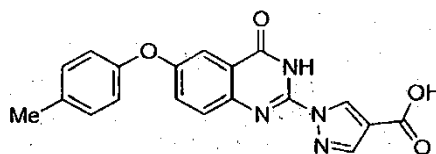
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}N_4O_4$, 402,1; m/z hallada, 403,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 4H).

Ejemplo 46: Ácido 1-[6-(4-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



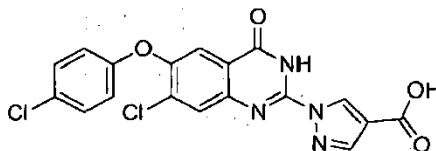
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29, etapas C-E, usando 4-(4-cloro-fenoxi)-fenilamina en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_4$, 382,1; m/z hallada, 383,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 3H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

Ejemplo 47: Ácido 1-(4-oxo-6-p-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



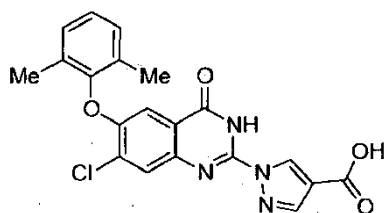
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29, etapas C-E, usando 4-p-toliloxi-fenilamina en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_4$, 362,1; m/z hallada, 363,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 48: Ácido 1-[7-cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



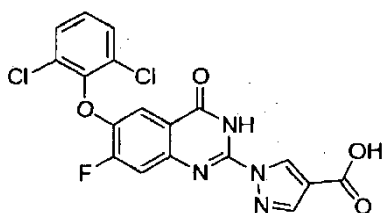
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29, etapas C-E, usando 3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-fenilamina en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$, 416,0; m/z hallada, 417,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 49: Ácido 1-[7-cloro-6-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



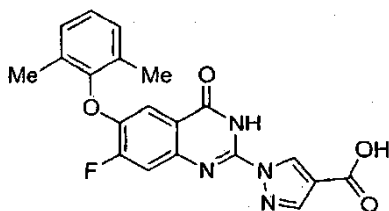
5
10 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,6-dimetilfenol y 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}ClN_4O_4$, 410,1; m/z hallada, 411,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,4, 6,5$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,09 (s, 6H).

15 Ejemplo 50: Ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxy)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



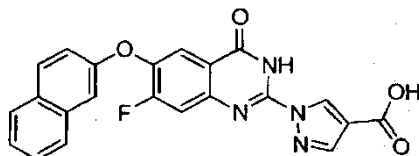
20
25 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,6-diclorofenol y 3,4-difluoronitrobenceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_9Cl_2FN_4O_4$, 434,0; m/z hallada, 435,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,98 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,49 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H).

30 Ejemplo 51: Ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxy)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



35
40 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,6-dimetilfenol y 3,4-difluoronitrobenceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_4O_4$, 394,1; m/z hallada, 395,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,92 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 8,7, 6,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,11 (s, 6H).

45 Ejemplo 52: Ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

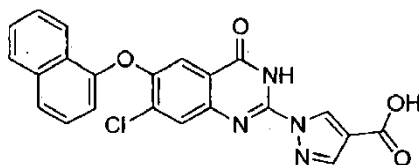


50
55 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2-naftol y 3,4-difluoronitrobenceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{13}FN_4O_4$, 416,1; m/z hallada, 417,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 10,8, 4,1$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H).

60 Ejemplo 53: Ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

65

5



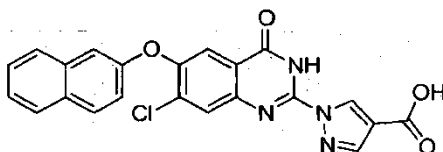
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 1-naftol y 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{13}ClN_4O_4$, 432,1; m/z hallada, 433,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,03 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,60 (ddd, $J = 24,5, 15,4, 7,5$ Hz, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

15

Ejemplo 54: Ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



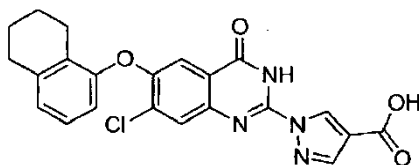
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2-naftol y 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{13}ClN_4O_4$, 432,1; m/z hallada, 433,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,05 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,42 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H).

30

Ejemplo 55: Ácido 1-[7-cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



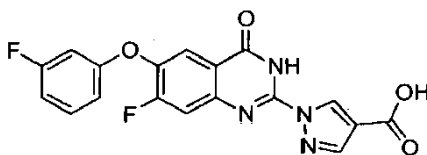
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol y 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{17}ClN_4O_4$, 436,1; m/z hallada, 437,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 4H).

45

Ejemplo 56: Ácido 1-[7-fluoro-6-(3-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



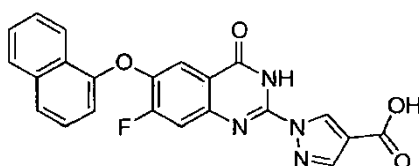
55

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 3-fluorofenol y 3,4-difluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{10}F_2N_4O_4$, 384,1; m/z hallada, 385,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,08 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 1H).

60

Ejemplo 57: Ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

65

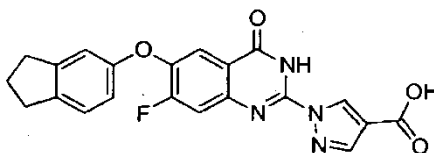


El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 1-naftol y 3,4-difluoronitrobenzoceno en

la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{13}FN_4O_4$, 416,1; m/z hallada, 417,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,05 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,63 (td, $J = 13,7, 5,9$ Hz, 2H), 7,55 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

5 Ejemplo 58: Ácido 1-[7-fluoro-6-(indan-5-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

10

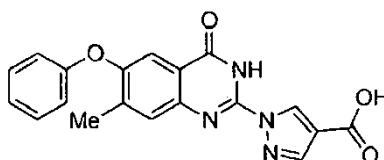


15 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 5-indanol y 3,4-difluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}FN_4O_4$, 406,1; m/z hallada, 407,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz, 1H), 2,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,06 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H).

20

Ejemplo 59: Ácido 1-(7-metil-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

25

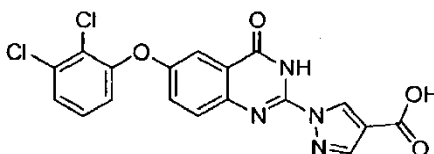


30 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando fenol y 2-fluoro-5-nitrotolueno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_4$, 362,1; m/z hallada, 363,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 7,5$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

35

Ejemplo 60: Ácido 1-[6-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

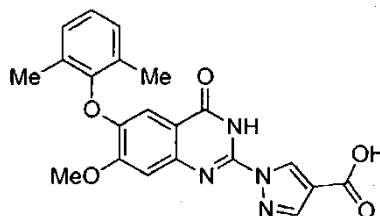
40



45 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,3-diclorofenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_4$, 416,0; m/z hallada, 417,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,97 - 12,67 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

50 Ejemplo 61: Ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

55

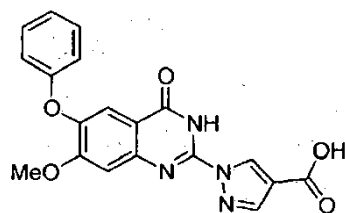


60 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,6-dimetilfenol y 4-fluoro-3-metoxinitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}N_4O_5$, 406,1; m/z hallada, 407,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 6,3$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,07 (s, 6H).

65 Ejemplo 62: Ácido 1-(7-metoxi-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

65

5



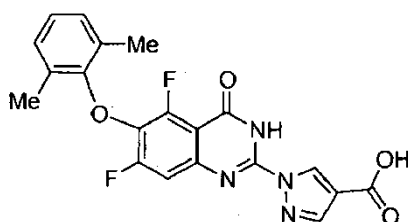
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando fenol y 4-fluoro-3-metoxinitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_5$, 378,1; m/z hallada, 379,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,6, 7,5$ Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

15

Ejemplo 63: Ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



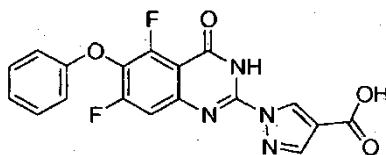
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 2,6-dimetilfenol y 3,4,5-trifluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}F_2N_4O_4$, 412,1; m/z hallada, 413,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,07 (s, 2H), 8,91 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,06 (dd, $J = 8,5, 6,2$ Hz, 1H), 2,16 (s, 6H).

30

Ejemplo 64: Ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



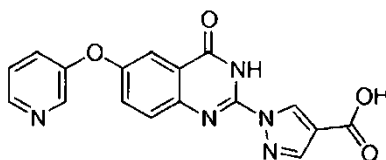
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando fenol y 3,4,5-trifluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{10}F_2N_4O_4$, 384,1; m/z hallada, 385,0 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,10 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,6, 7,5$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

45

Ejemplo 65: Ácido 1-[4-oxo-6-(piridin-3-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



55

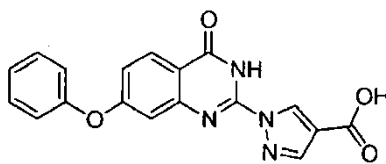
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29 usando 3-hidroxipiridina y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{11}N_5O_4$, 349,1; m/z hallada, 350,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,96-12,70 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H).

60

Ejemplo 66: Ácido 1-(4-oxo-7-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

65

5



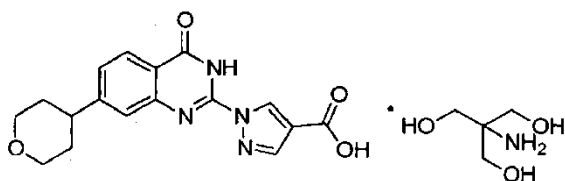
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 29, etapas C-E, usando 3-fenoxianilina en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{12}N_4O_4$, 348,1; m/z hallada, 349,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,97 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H).

15

Ejemplo 67: Sal de tris(hidroximetil)aminometano del ácido 1-[4-oxo-7-(tetrahydro-piran-4-il)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



25

Etapa A: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido [4-(4-hidroxi-tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-carbámico. Se enfrió THF (50 ml) en un matraz de una sola boca de 500 ml secado en estufa en baño a -78 °C bajo N_2 . Se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (15,4 ml, 2,5 M, 38,6 mmoles) mediante jeringa durante 10 min. La disolución transparente se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota *N*-Boc-4-bromoanilina (5,00 g, 18,4 mmoles), disuelto en 10 ml de THF, durante 10 min con agitación, a continuación se agitó otros 30 min a -78 °C. Se añadió gota a gota tetrahydro-4H-piran-4-ona (2,02 g, 20,2 mmoles) en 5 ml de THF durante 10 min. Después de 150 min, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a ta, a continuación se añadió a 200 ml de NH_4Cl saturado y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración proporcionó el producto en bruto que se recrystalizó en 70 ml de DCM dando el producto purificado como un sólido blanco (2,29 g, 42 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}NO_4$, 293,3; m/z hallada, 276,1 $[M-H_2O+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,90 (m, 4H), 2,30 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

35

40

Etapa B: Preparación de la sal del ácido trifluoroacético de 4-(tetrahydro-piran-4-il)-fenilamina. Se suspendió éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-hidroxi-tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-carbámico (1,85 g, 6,31 mmoles) en 40 ml de DCM y 20 ml de trietilsilano y se sonicaron durante 2 min. Se añadió TFA (40 ml) y se desarrolló una disolución transparente. Se dejó reposar a TA durante 16 h, a continuación se concentró a vacío dando el producto como un sólido amorfo (2,40 g, 75 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{14}NO$, 177,2; m/z hallada, 178,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO): 10,17 (s, 3H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,13 - 3,81 (m, 2H), 3,43 (td, $J = 11,2, 3,4$ Hz, 2H), 2,97 - 2,64 (m, 1H), 1,91 - 1,35 (m, 3H).

45

Etapa C: Preparación de ácido 1-[4-oxo-7-(tetrahydro-piran-4-il)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó a partir de la sal del ácido trifluoroacético de 4-(tetrahydro-piran-4-il)-fenilamina usando los procedimientos descritos como se describen en el EJEMPLO 27, etapas C, D y E, sustituyendo DIC con $EDCl$ en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{16}N_4O_4$, 340,3; m/z hallada, 341,1 $[M+H]^+$, 379,1 $[M+K]^+$ RMN 1H (400 MHz, DMSO): 12,92 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,96 (m, 1H).

50

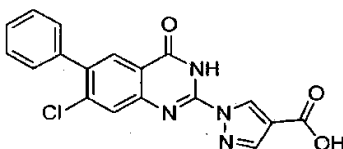
55

Etapa D: Preparación de la sal de tris(hidroximetil)aminometano del ácido 1-[4-oxo-7-(tetrahydro-piran-4-il)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se suspendió ácido 1-[4-oxo-7-(tetrahydro-piran-4-il)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,158 g, 0,464 mmoles), como ácido libre, en 10 ml de MeOH y 10 ml de THF se añadieron a tris(hidroximetil)aminometano (0,0562 g, 0,464 mmoles) en 1 ml de agua. La disolución resultante se agitó durante 2 h, a continuación se concentró a vacío y se secó en una pistola de secado (0,1 mm de Hg, 60 °C) proporcionando 214 mg de un polvo blanco (99 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{16}N_4O_4$, 340,3; m/z hallada, 341,1 $[M+H]^+$.

60

Ejemplo 68: Ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

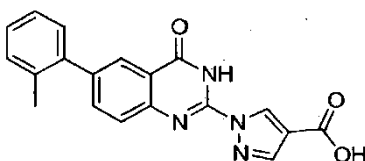
65



Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-nitro-bifenilo. Una mezcla de carbonato de potasio (1,48 g, 10,7 mmoles), ácido fenilborónico (645 mg, 5,29 mmoles), 3-cloro-4-yodonitrobenzoceno (1,00 g, 3,53 mmoles) y THF (31 ml) se desgasificó con nitrógeno en un tubo precintable durante 10 min. El aducto de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (351 mg, 0,429 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción y se cerró el tubo de presión. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 42 h. La mezcla se enfrió a 23 °C, se diluyó con DCM (40 ml) y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por CCF (3-50 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (796 mg, 97 %). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 8,42 - 8,41 (m, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,5, 2,2, Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 5H).

Etapa B: Preparación de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas B-E, a partir de 2-cloro-4-nitro-bifenilo. EM (ESI): masa calc. para C₁₈H₁₁ClN₄O₃, 366,1; m/z hallada, 367,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13,04 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 7,49 - 7,45 (m, 1H).

Ejemplo 69: Ácido 1-(4-oxo-6-*o*-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17, etapas A y B, usando 4-yodo-fenilamina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para C₁₄H₁₁IN₄O₃, 410,0; m/z hallada, 411,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 9,01 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-(6-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 1,22 mmoles) y THF (6 ml) se añadió DIPEA (0,425 ml, 2,44 mmoles) seguido de cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (0,205 ml, 1,34 mmoles) a 23 °C. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CCF (5-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (603 mg, 92 %). EM (ESI): masa calc. para C₂₀H₂₅IN₄O₄Si, 540,1; m/z hallada, 483,0 [M-CH₂OCH₂CH₂+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 8,91 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,72 - 0,69 (m, 2H), -0,12 - -0,13 (m, 9H).

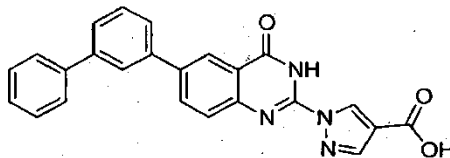
Etapa C: Preparación de éster etílico del ácido 1-[4-oxo-6-*o*-tolil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de carbonato de potasio (85,4 mg, 0,618 mmoles), ácido 2-metilfenilborónico (63,3 mg, 0,466 mmoles), éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (110 mg, 0,204 mmoles) y THF (1,5 ml) se desgasificó durante 5 minutos con nitrógeno en un tubo precintable. El aducto de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (20,2 mg, 0,0246 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción y se cerró el tubo de presión. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con DCM (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por CCF (3 - 40 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (92,0 mg, 90 %). EM (ESI): masa calc. para C₂₇H₃₂N₄O₄Si, 504,22; m/z hallada, 446,6 [M-CH₂OCH₂CH₂+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 8,68 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,31 - 8,30 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,74 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 4H), 5,91 (s, 2H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,83 - 0,79 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

Etapa D: Preparación de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-6-*o*-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una disolución de HCl en dioxano (4 M, 0,872 ml, 3,48 mmoles) se añadió a éster etílico del ácido 1-[4-oxo-6-*o*-tolil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (88,0 mg, 0,174 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió Et₂O (5 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó bien con Et₂O proporcionando el compuesto del título (52,0 mg, 80 %). EM (ESI): masa calc. para C₂₁H₁₈N₄O₃, 374,1; m/z hallada 375,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 9,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa E: Preparación de ácido 1-(4-oxo-6-*o*-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-6-*o*-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (40,0 mg, 1,07 mmoles), KOH ac. 1 M (0,5 ml) y THF (1 ml) se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF y el residuo acuoso se acidificó hasta pH 2 con HCl ac. 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (30,0 mg, 81 %). EM (ESI): masa calc. para C₁₉H₁₄N₄O₃, 346,1;

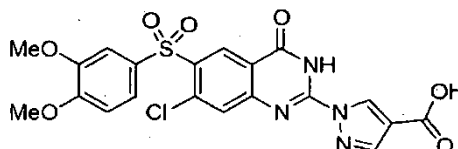
m/z hallada 347,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13,04 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 70: Ácido 1-(6-bifenil-3-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del ejemplo 69, etapa B) y ácido bifenil-3-borónico. EM (ESI): masa calc. para C₂₄H₁₆N₄O₃, 408,1; m/z hallada, 409,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13,01 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 4H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,40 (m, 1H).

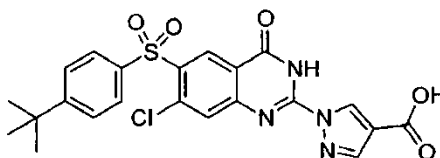
Ejemplo 71: Ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se enfrió una suspensión de urea·H₂O₂ (941 mg, 11,0 mmoles) y DCM (8,6 ml) en un baño de hielo, a continuación se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (2,4 ml, 17,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. Una porción de esta disolución de ácido trifluoroacético (0,86 ml, 0,86 mmoles) se añadió gota a gota a una disolución de éster etílico del ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 26, 140 mg, 0,28 mmoles) y DMA (1 ml). Después de 16 h, se añadió una segunda alícuota de disolución de ácido trifluoroacético (1 ml, 1 mmol) y la mezcla se mantuvo durante otras 12 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, a continuación se añadió agua (15 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se usó en etapas posteriores sin más purificación.

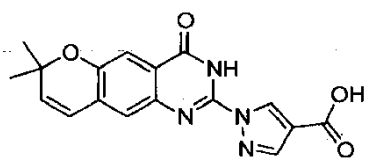
Etapa B: Preparación de ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se combinó éster etílico del ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico con THF (5 ml), seguido de la adición de una disolución acuosa 1 M de KOH (2,7 ml, 2,7 mmoles), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, a continuación se añadió HCl acuoso 1 M (5 ml) y agua (5 ml). El precipitado resultante se recogió y se purificó por HPLC para suministrar el compuesto del título (16 mg, 12 %). EM (CI): masa calc. para C₂₀H₁₅ClN₄O₇S, 490,0; m/z hallada, 489,0 [M-H]⁻. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,10 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 1,8, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 72: Ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-bencenosulfonil)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 71 usando éster etílico del ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-fenilsulfonil)-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 24). EM (CI): masa calc. para C₂₂H₁₉ClN₄O₅S, 486,1; m/z hallada, 485,0 [M-H]⁻. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12,97 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,7, 2H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 73: Ácido 1-(7,7-dimetil-4-oxo-3,7-dihidro-4H-8-oxa-1,3-diaza-antracen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



5

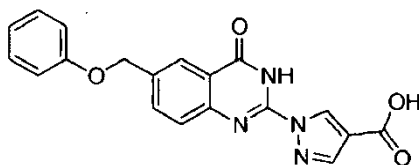
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas C-E, usando 2,2-dimetil-6-amino-2H-1-benzopirano en la etapa C, y con la adición de 4,0 equivalentes de 2,6-di-*terc*-butilpiridina en la etapa D. EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}N_4O_4$, 338,1; m/z hallada, 339,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,94 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,64 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,43 (s, 6H).

Ejemplo 74: Ácido 1-(4-oxo-6-fenoximetil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

15

20



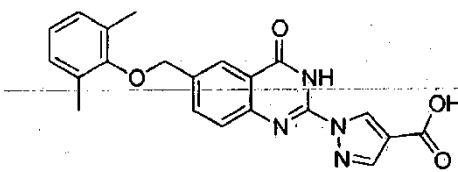
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas C-E, usando 4-fenoximetilanilina en la etapa C, y con la adición de 4,0 equivalentes de 2,6-di-*terc*-butilpiridina en la etapa D. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_4$, 362,1; m/z hallada, 363,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,97 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

30

Ejemplo 75: Ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



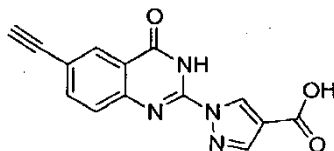
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas C-E, usando 4-(2,6-dimetil)fenoximetilanilina en la etapa C, y con la adición de 4,0 equivalentes de 2,6-di-*terc*-butilpiridina en la etapa D. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}N_4O_4$, 390,1; m/z hallada, 391,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 2H), 8,96 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,28 (s, 6H).

45

Ejemplo 76: Ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



55

Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas C-D, usando 4-etinilanilina en la etapa C, y con la adición de 4,0 equivalentes de 2,6-di-*terc*-butilpiridina en la etapa D. El producto en bruto contuvo una mezcla 2,4:1 del producto del título y éster etílico del ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una porción de esta mezcla se purificó por HPLC proporcionando éster etílico del ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{12}N_4O_3$, 308,1; m/z hallada, 309,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,98 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,54 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

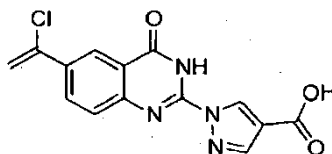
60

65

Etapa B: Preparación de ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapa E. EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_8N_4O_3$, 280,1; m/z hallada, 281,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,05 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 1H), 4,39 (s, 1H).

Ejemplo 77: Ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

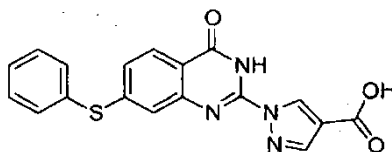
5



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 76. EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_9ClN_4O_3$, 317,0; m/z hallada, 318,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,05 (s, 3H), 8,97 (s, 1H), 8,41 - 8,24 (m, 2H), 8,19 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

15 Ejemplo 78: Ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

15



20

25 Etapa A: Preparación de fenilsulfuro de 3-nitrofenilo. Una mezcla de tiofenol (1,0 g, 9,1 mmoles), 3-yodonitrobenceno (1,9 g, 7,6 mmoles), CuI (0,14 g, 0,76 mmoles), K_2CO_3 (1,67 g, 12,1 mmoles) y DMF (10 ml) se calentó a 100 °C en tubo cerrado secado a la llama durante 16 h. Se dejó que la mezcla se enfriara y se vertió sobre hielo. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2X), y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron secuencialmente con volúmenes iguales de HCl 1 M acuoso, agua y NaOH 1 M acuoso. La disolución se secó, se concentró, y el residuo se purificó por CCF (100:0 a 95:5 de hexanos/EtOAc) proporcionando el compuesto del título, que estaba contaminado con aprox. 10 % de tiofenol (1,43 g), y se llevó a etapas posteriores sin más purificación.

30

35 Etapa B. Preparación de 3-fenilsulfanil-fenilamina. Se disolvió fenilsulfuro de 3-nitrofenilo, mezcla de la etapa A (aprox. 90 % de pureza, 1,43 g, 6,2 mmoles), en acetona (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (5 ml), seguido de la adición en porciones de polvo de cinc (3,7 g, 56 mmoles) durante 5 min con agitación vigorosa. Se dejó que expirara el baño de hielo y la mezcla se agitó 16 h. Se añadió EtOAc (200 ml), seguido de sulfato de sodio anhidro (20 g). La agitación continuó durante 1 h, a continuación la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con EtOAc adicional. La disolución transparente resultante se concentró y el residuo se purificó por CCF (99:1 a 70:30 de hexanos/EtOAc) proporcionando el compuesto del título (1,43 g, 69 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{11}NS$, 201,3; m/z hallada, 202,1 $[M+H]^+$.

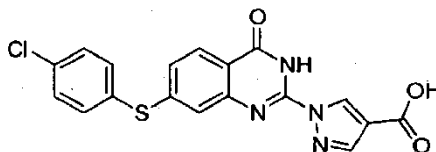
40 Etapa C: Preparación de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas C-D, usando 3-tiofenilaminina en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}N_4O_3S$, 392,4; m/z hallada, 393,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,94 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,28 (q, J = 7,1, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

45

50 Etapa D: Preparación de ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapa E, usando ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa E. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{12}N_4O_3S$, 363,0; m/z hallada, 365,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,09 - 12,70 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,21 (s, 1H).

Ejemplo 79: Ácido 1-[7-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

55

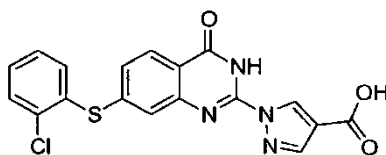


60 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 78, usando 4-clorotiofenol en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_3S$, 398,0; m/z hallada, 399,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,09 - 12,78 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 4H), 7,34 - 7,23 (m, 2H).

Ejemplo 80: Ácido 1-[7-(2-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

65

5

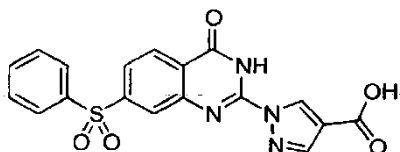


10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 78, usando 2-clorotiofenol en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_3S$, 398,0; m/z hallada, 399,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,18 - 12,66 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,3, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,55 (td, J = 7,7, 1,7, 1H), 7,48 (td, J = 7,6, 1,4, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,24 (s, 1H).

Ejemplo 81: Ácido 1-(7-bencenosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

15



20

25

Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(7-bencenosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió mCPBA sólido (305 mg, 0,133 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 78, producto de la etapa C, 130 mg, 0,33 mmoles) y DCM (10 ml). Se dejó que la reacción avanzara a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con tiosulfato de sodio acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó y se concentró. El producto en bruto se usó sin purificación (52 mg, 37 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}N_4O_5S$, 424,1; m/z hallada, 425,1 $[M+H]^+$.

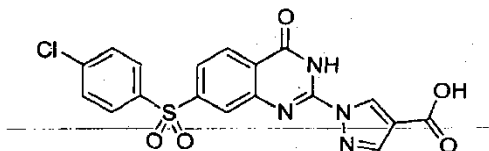
30

35

Etapa B: Preparación de ácido 1-(7-bencenosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(7-bencenosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,12 mmoles), THF (2 ml) y LiOH 1 M acuoso (0,6 ml, 0,6 mmoles) se agitó durante 16 h. El THF se eliminó a presión reducida y se añadió HCl 1 M acuoso (3 ml, 3 mmoles). El producto en bruto se recogió por filtración y se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (7,0 mg, 14 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{12}N_4O_5S$, 396,1; m/z hallada, 397,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,43 - 12,81 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,34 - 8,25 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,6, 2H), 7,96 (dd, J = 8,3, 1,5, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H).

Ejemplo 82: Ácido 1-[7-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

40



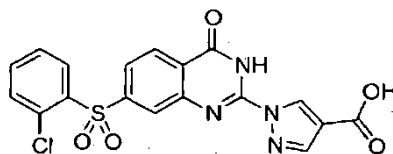
45

50

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 81 usando éster etílico del ácido 1-[7-(4-clorofenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 79), en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_5S$, 430,0; m/z hallada, 431,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,06 (s a, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,4, 2H), 7,97 (dd, J = 8,3, 1,7, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H).

Ejemplo 83: Ácido 1-[7-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

55

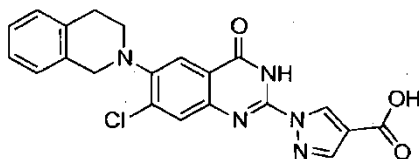


60

65

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 81 usando éster etílico del ácido 1-[7-(2-clorofenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 80). EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_5S$, 430,0; m/z hallada, 431,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,40 - 12,82 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8, 1H), 8,36 - 8,25 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3, 1H), 7,84 - 7,66 (m, 3H).

Ejemplo 84: Ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de 2-(2-cloro-4-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. Una mezcla de 3,4-dicloronitrobenceno (1,0 g, 5,2 mmoles), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,97 g, 7,3 mmoles), K_2CO_3 (3,6 g, 26 mmoles) y DMSO (20 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h con agitación. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta ta, y a continuación se vertió sobre hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 98 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$, 288,7; m/z hallada, 289,1 $[M+H]^+$.

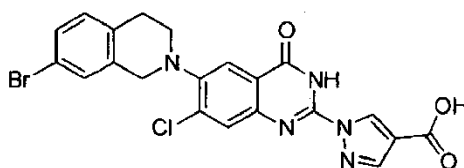
Etapa B: Preparación de 2-(2-cloro-4-amino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. Una mezcla de 2-(2-cloro-4-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1,4 g, 4,8 mmoles), cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y acetona (20 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió polvo de cinc sólido (3,2 g, 48 mmoles) en porciones durante 10 min con agitación. Se dejó que el baño de hielo expirara y la mezcla se agitó durante 16 h. A continuación se añadió EtOAc (200 ml), seguido de sulfato de sodio anhidro (20 g). La mezcla se agitó durante 15 min, a continuación se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con EtOAc. La disolución transparente resultante se concentró proporcionando el compuesto del título (1,2 g, 96 %). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H).

Etapa C: Preparación de éster etílico del ácido 1-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzoilamino]-etoxicarbonilimino-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. Una disolución de 2-(2-cloro-4-amino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1,2 g, 4,6 mmoles) y isotiocianatoformiato de etilo (0,61 g, 4,6 mmoles) y DCM (20 ml) se mantuvo a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y a continuación se redisolvió en DCM (20 ml). Se añadieron pirazol-4-carboxilato de etilo (0,98 g, 10 mmoles), TEA (1,4 g, 14 mmoles), EDCI (1,3 g, 7,0 mmoles) y se dejó que la reacción avanzara durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con volúmenes iguales de agua (2X), salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por CCF (1:99 a 30:70 de EtOAc/hexanos) proporcionando un producto intermedio de guanidina parcialmente puro (1,2 g, 52 %).

Etapa D: Preparación de éster etílico del ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una disolución de éster etílico del ácido 1-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzoilamino]-etoxicarbonilimino-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,2 g, 2,4 mmoles), DCE (5 ml) y clorotrimetilsilano (2,8 ml, 22 mmoles) se calentó a 110 °C durante 16 h en un tubo cerrado. El recipiente se enfrió en un baño de hielo durante 1 h, y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con DCE frío y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título (0,40 g, 19 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{20}ClN_5O_3$, 449,9; m/z hallada, 450,1 $[M+H]^+$.

Etapa E: Preparación de ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,35 g, 0,78 mmoles), THF (12 ml) y LiOH 1 M acuoso (7,8 ml, 7,8 mmoles) se agitó a ta durante 16 h. El THF se eliminó, y la mezcla acuosa se enfrió en un baño de hielo. El pH se ajustó a aprox. 5 usando HCl acuoso 1 M, y el precipitado resultante se recogió, se lavó bien con agua y se secó proporcionando el compuesto del título (0,33 g, 99 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}ClN_5O_3$, 421,1; m/z hallada, 422,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): 13,22 - 12,69 (m a, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 5,6$, 2H), 3,00 (t, $J = 5,5$, 2H).

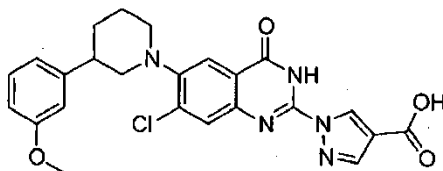
Ejemplo 85: Ácido 1-[6-(7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 84 usando 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y 2,3-dicloronitrobenceno, en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}BrClN_5O_3$, 499,0; m/z hallada, 500,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): 12,93 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38

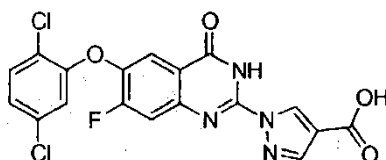
(d, $J = 8,1$, 1H), 7,17 (d, $J = 8,2$, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 2H).

Ejemplo 86: Ácido (*rac*)-1-[7-cloro-6-[3-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



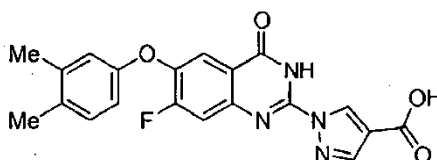
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 84 usando 3-(3-metoxifenil)piperidina y 2,3-dicloronitrobeneno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{22}ClN_5O_4$, 479,1; m/z hallada, 480,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,32 - 12,61 (m a, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,23, (t, $J = 7,9$, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,96 (t, $J = 11,3$, 1H), 2,89 - 2,72 (m, 2H), 2,02 - 1,74 (m, 3H), 1,73 - 1,58 (m, 1H).

Ejemplo 87: Ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



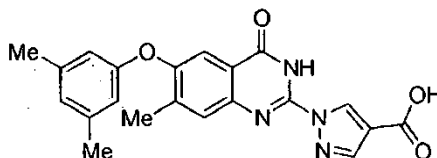
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 2,5-diclorofenol y 3,4-difluoronitrobeneno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_9Cl_2FN_4O_4$, 434,0; m/z hallada, 434,9 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,09 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 88: Ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3,4-dimetilfenol y 3,4-difluoronitrobeneno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_4O_4$, 394,1; m/z hallada, 395,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s, 1H), 13,04 - 12,92 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1H), 2,24 (s, 6H).

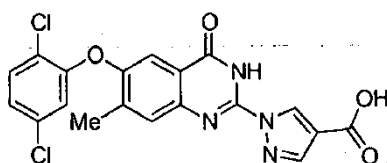
Ejemplo 89: Ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3,5-dimetilfenol y 4-fluoro-3-metilnitrobeneno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}N_4O_4$, 390,1; m/z hallada, 391,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

Ejemplo 90: Ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

5



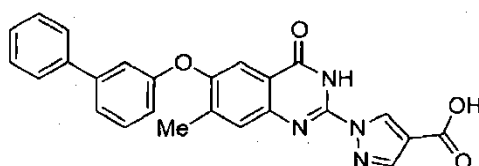
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 2,5-diclorofenol y 4-fluoro-3-metilnitrobenzo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{12}Cl_2N_4O_4$, 430,0; m/z hallada, 431,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

15

Ejemplo 91: Ácido 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



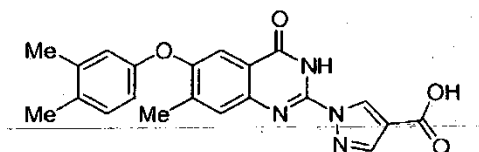
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3-fenilfenol y 4-fluoro-3-metilnitrobenzo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{18}N_4O_4$, 438,1; m/z hallada, 439,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,91 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,54 (dd, $J = 3,8, 2,3$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 3H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

30

Ejemplo 92: Ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



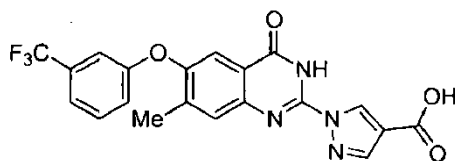
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3,4-dimetilfenol y 4-fluoro-3-metilnitrobenzo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}N_4O_4$, 390,1; m/z hallada, 391,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 6H).

45

Ejemplo 93: Ácido 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



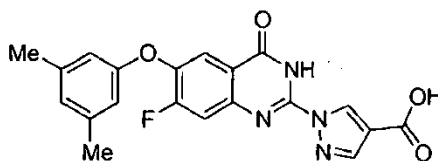
55

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3-trifluorometilfenol y 4-fluoro-3-metilnitrobenzo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}F_3N_4O_4$, 430,0; m/z hallada, 431,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,03 (s, 1H), 12,97 - 12,44 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

60

Ejemplo 94: Ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

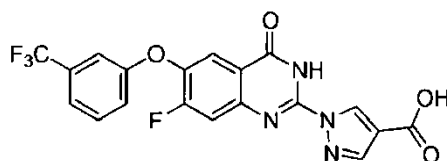
65



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3,5-dimetilfenol y 3,4-difluoronitrobenzo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_4O_4$, 394,1; m/z hallada, 395,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s, 1H), 13,02 - 12,88 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 2,28 (s, 6H).

Ejemplo 95: Ácido 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

5



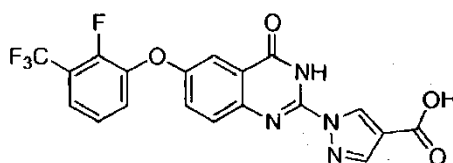
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3-trifluorometilfenol y 3,4-difluoronitrobenzo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{10}F_4N_4O_4$, 434,1; ión parental no observado. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,07 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 10,1, 5,0$ Hz, 2H), 7,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H).

15

Ejemplo 96: Ácido 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



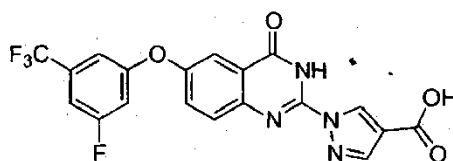
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 2-fluoro-3-trifluorometilfenol y 4-fluoronitrobenzo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{10}F_4N_4O_4$, 434,1; ión parental no observado. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73-7,60 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H).

30

Ejemplo 97: Ácido 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



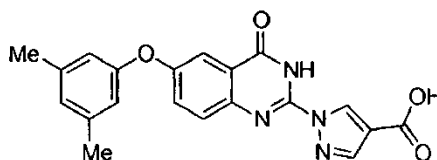
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3-fluoro-5-trifluorometilfenol y 4-fluoronitrobenzo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{10}F_4N_4O_4$, 434,0; m/z hallada, 435,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,03 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H).

45

Ejemplo 98: Ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



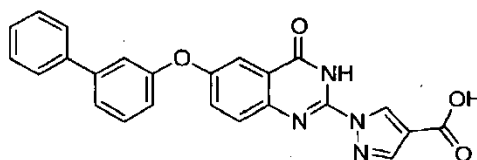
55

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3,5-dimetilfenol y 4-fluoronitrobenzo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}N_4O_4$, 376,1; m/z hallada, 377,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 2,28 (s, 6H).

60

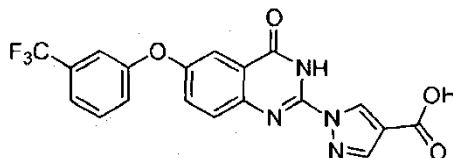
Ejemplo 99: Ácido 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

65



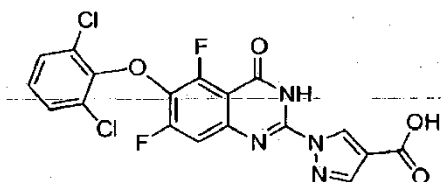
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3-fenilfenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{16}N_4O_4$, 424,1; m/z hallada, 425,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,96 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,9$, 1H), 7,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,64 (dd, $J = 8,9$, 2,7, 1H), 7,56 (d, $J = 4,7$, 2H), 7,53 (d, $J = 2,8$, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 7,3$, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H).

Ejemplo 100: Ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



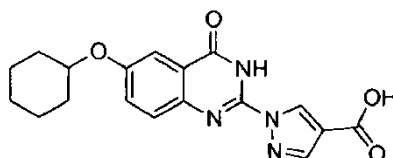
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 3-trifluorometilfenol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{11}F_3N_4O_4$, 416,0; m/z hallada, 417,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,9$, 1H), 7,69 (t, $J = 8,0$, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,9, 2,9$, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,57 (d, $J = 2,9$, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,1$, 1H).

Ejemplo 101: Ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



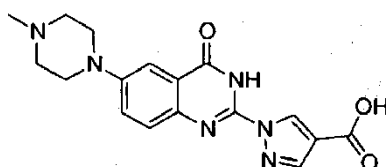
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando 2,6-diclorofenol y 3,4,5-trifluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_8Cl_2F_2N_4O_4$, 452,0; ión parental no observado. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,06 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 102: Ácido 1-(6-ciclohexiloxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



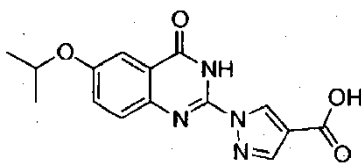
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27 usando ciclohexanol y 4-fluoronitrobenzoceno en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}N_4O_4$, 354,1; m/z hallada, 355,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,92 (s, 1H), 12,85 - 12,50 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,52 (d, $J = 2,7$, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9$, 2,8, 1H), 4,50 (s, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,73 (s, 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,31-1,22 (m, 2H).

Ejemplo 103: Ácido 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-(4-metil-piperazin-1-il)-anilina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{18}N_6O_3$, 354,1; m/z hallada, 355,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,88 - 11,90 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 - 7,20 (m, 3H), 3,15 (d, $J = 4,8$, 4H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 104: Ácido 1-(6-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



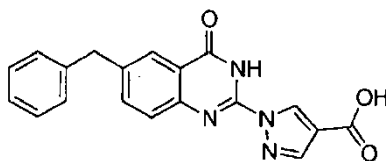
5

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-isopropoxianilina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{14}N_4O_4$, 314,1; m/z hallada, 315,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,96 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,90 - 4,61 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

10

Ejemplo 105: Ácido 1-(6-bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

15



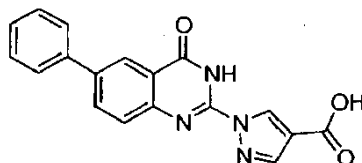
20

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-bencilanilina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_3$, 346,1; m/z hallada, 347,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 4H), 7,21 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,11 (s, 2H).

25

Ejemplo 106: Ácido 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

30



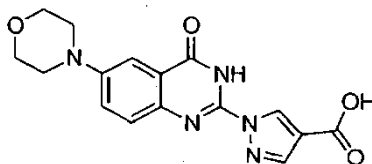
35

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-aminobifenilo en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{12}N_4O_3$, 332,1; m/z hallada, 333,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,03 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H).

40

Ejemplo 107: Ácido 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

45

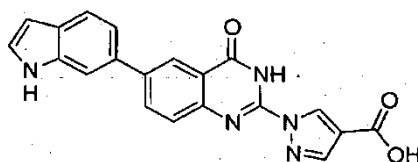


El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-(1-morfolino)-anilina en la etapa A. EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{15}N_5O_4$, 341,1; m/z hallada, 342,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,95 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,43 (d, $J = 24,2$ Hz, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 4H), 3,27 - 3,21 (m, 4H).

50

Ejemplo 108: Ácido 1-[6-(1H-indol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

55



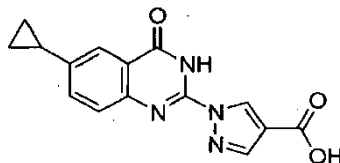
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido indol-6-borónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_3$, 371,1; m/z hallada,

60

65

372,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13,01 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 6,48 (s, 1H).

Ejemplo 109: Ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[(4-bromo-fenilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió isotiocianatoformiato de etilo (1,44 ml, 12,2 mmoles) a una disolución de éster etílico de 4-bromo-fenilamina (1,91 g, 11,1 mmoles) y DCM (37 ml). Después de 1 h, se añadió trietilamina (4,65 ml, 33,4 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de pirazol-4-carboxilato de etilo (1,87 g, 13,3 mmoles) y EDCI (3,20 g, 16,7 mmoles). Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por CCF (5-40 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (1,84 g, 40 % rendimiento). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₆H₁₇BrN₄O₄, 408,1; m/z hallada, 409,1 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió cuidadosamente cloruro de titanio (IV) (2,47 ml, 22,5 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[(4-bromo-fenilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico (1,84 g, 4,50 mmoles) y DCE (45 ml), y la disolución resultante se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (50 ml) y se añadió DCM (100 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 2 h, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se trituró en EtOH dando el compuesto del título (1,05 g, rendimiento del 64 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₄H₁₁BrN₄O₃, 362,0; m/z hallada, 363,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13,15 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-bromo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió DIEA (1,23 ml, 7,08 mmoles) a éster etílico del ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,980 g, 2,70 mmoles) en THF (13,5 ml), seguido de (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (0,500 ml, 3,27 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y se concentró. El residuo se purificó por CCF (0-20 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (1,27 g, rendimiento del 95 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₀H₂₅BrN₄O₄Si, 492,1; m/z hallada, 435,1 [M-58+H]⁺.

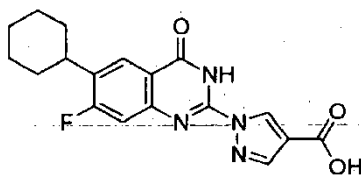
Etapa D: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-ciclopropil-4-oxo-3-(2-trimetilsilaniletoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-[6-bromo-4-oxo-3-(2-trimetilsilaniletoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,500 g, 1,01 mmoles), ácido ciclopropilborónico (0,199 g, 2,32 mmoles), aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)-diclorometano (0,100 g, 0,123 mmoles), K₂CO₃ (0,420 g, 3,04 mmoles) y THF (10 ml) se purgó durante 15 minutos con nitrógeno y a continuación se calentó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. La torta de filtración se lavó con diclorometano y se concentró. El residuo se purificó por CCF (0-20 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,120 g, rendimiento del 26 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₃H₃₀N₄O₄Si, 454,2; m/z hallada, 455,2 [M+H]⁺.

Etapa E: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió HCl (4 M en dioxano, 1,32 ml, 5,28 mmoles) a éster etílico del ácido 1-[6-ciclopropil-4-oxo-3-(2-trimetilsilaniletoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,12 g, 0,264 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró. El residuo se trituró con éter (10 ml) y el precipitado se recogió y se secó dando el compuesto del título (0,072 g, rendimiento del 84 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₁₆N₄O₃, 324,1; m/z hallada, 325,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12,81 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65-7,50 (m, 2H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09-0,99 (m, 2H), 0,81-0,72 (m, 2H).

Etapa F: Ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,045 g, 0,139 mmoles), KOH ac. 1 M (0,694 ml) y THF (0,694 ml) se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró para eliminar el THF y el residuo acuoso se acidificó con HCl ac. 6 M a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (0,035 g, 85 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₅H₁₂N₄O₃, 296,1; m/z hallada, 297,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12,92 (s, 2H), 8,93 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65-7,50 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 1H), 1,14-0,94 (m, 2H), 0,85-0,68 (m, 2H).

Ejemplo 110: Ácido 1-(6-ciclohexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

5



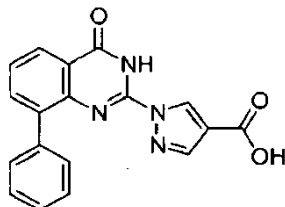
10 Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A y B, usando 4-bromo-3-fluorofenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{10}BrFN_4O_3$, 380,0; m/z hallada, 381,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 10,29 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

15 Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-ciclohexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. A THF (5 ml) se añadió una disolución 1 M de $ZnCl_2$ en éter (5,00 ml, 5,00 mmoles) seguido de una disolución 2 M de cloruro de ciclohexilmagnesio en éter (2,50 ml, 5,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y la agitación se detuvo hasta que todo el precipitado se depositó en el fondo del matraz. En un matraz diferente, se añadió THF (4 ml) a una mezcla de acetato de paladio (11,8 mg, 0,053 mmoles), Ru-Phos (48,9 mg, 0,105 mmoles) y éster etílico del ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,200 g, 0,525 mmoles) y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Entonces se añadió una disolución de cloruro de ciclohexilcinc preparada como se ha descrito anteriormente (5,25 ml, 2,62 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en EtOH (10 ml) y se acidificó con HCl ac. 6 M (1 ml) lentamente. El producto precipitado se recogió por filtración, se trituroó con EtOH y se filtró de nuevo proporcionando el compuesto del título (0,110 g, 54 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3$, 384,2; m/z hallada, 385,2 $[M+H]^+$.

20 Etapa C: Preparación de ácido 1-(6-ciclohexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapa F, usando éster etílico del ácido 1-(6-ciclohexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_3$, 356,1; m/z hallada, 357,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 13,01 (s, 2H), 8,92 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,89 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 1,73 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,59-1,16 (m, 5H).

25 Ejemplo 111: Ácido 1-(4-oxo-8-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

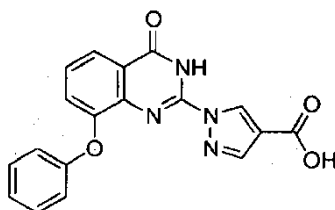
40



45 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando bifeníl-2-il-amina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}N_4O_3$, 332,1; m/z hallada, 333,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): 13,00 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,60 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H).

50 Ejemplo 112: Ácido 1-(4-oxo-8-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

55



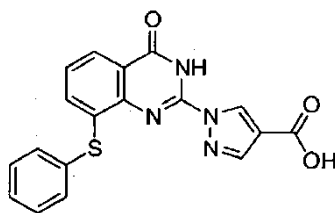
60

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F usando 2-fenoxifenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}N_4O_4$, 348,1; m/z hallada, 349,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): 12,97 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 - 7,88 (m, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,4, 6,0$ Hz, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H).

65

Ejemplo 113: Ácido 1-(4-oxo-8-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

5



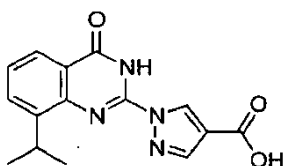
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F usando 2-fenilsulfanilfenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}N_4O_3S$, 364,1; m/z hallada, 365,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,06 (s, 2H), 8,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1,3, 1H), 7,60-7,42 (m, 5H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H).

15

Ejemplo 114: Ácido 1-(8-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



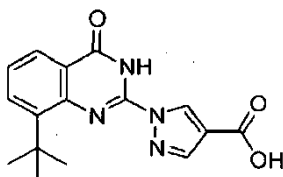
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F usando 2-isopropilfenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{14}N_4O_3$, 298,1; m/z hallada, 299,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,92 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 7,9$, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

30

Ejemplo 115: Ácido 1-(8-*terc*-butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



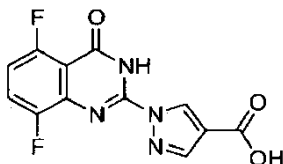
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 2-*terc*-butilfenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{16}N_4O_3$, 312,1; m/z hallada, 313,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,9$, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 7,7$, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,58 (s, 9H).

45

Ejemplo 116: Ácido 1-(5,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



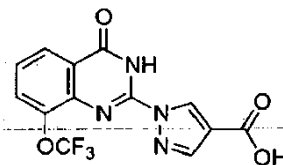
55

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 2,5-difluorofenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_6F_2N_4O_3$, 292,0; m/z hallada, 293,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,07 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (td, $J = 9,5$, 4,2 Hz, 1H), 7,28 (td, $J = 10,4$, 3,6 Hz, 1H).

60

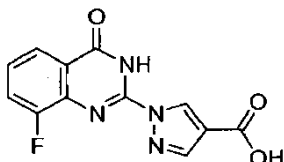
Ejemplo 117: Ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

65



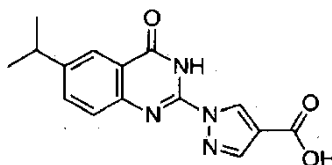
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 2-trifluorometoxifenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_7F_3N_4O_4$, 340,1; m/z hallada, 341,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,12 (s, 2H), 8,84 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,58 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 118: Ácido 1-(8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



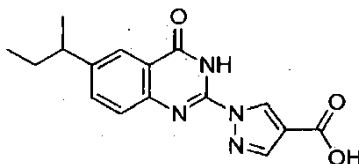
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 2-fluorofenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_7FN_4O_3$, 274,0; m/z hallada, 275,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,05 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,51 (td, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H).

Ejemplo 119: Ácido 1-(6-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



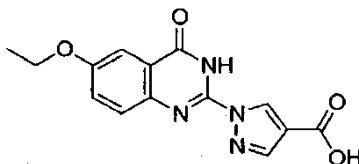
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 4-isopropilfenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{14}N_4O_3$, 298,1; m/z hallada, 299,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,90 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,1-3,04 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 120: Ácido 1-(6-sec-butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 4-sec-butilfenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{16}N_4O_3$, 312,1; m/z hallada, 313,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,91 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,82-2,77 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

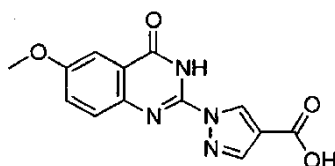
Ejemplo 121: Ácido 1-(6-etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 4-etoxifenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{12}N_4O_4$, 300,1; m/z hallada, 301,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,96 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 122: Ácido 1-(6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

5



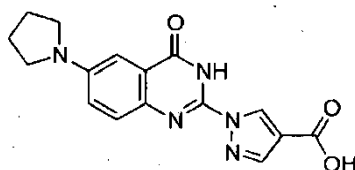
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 4-metoxifenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{10}N_4O_4$, 286,1; m/z hallada, 287,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,95 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

15

Ejemplo 123: Ácido 1-(4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



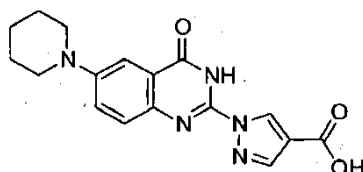
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 4-pirrolidin-1-il-fenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{15}N_5O_3$, 325,1; m/z hallada, 326,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,91 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,00 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H).

30

Ejemplo 124: Ácido 1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

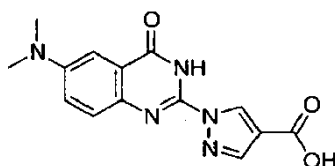
35



40

Ejemplo 125: Ácido 1-(6-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

45



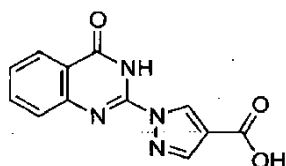
50

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando *N,N*-dimetilbenceno-1,4-diamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}N_5O_3$, 299,1; m/z hallada, 300,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,94 (s, 1H), 12,55 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,03 (s, 6H).

55

Ejemplo 126: Ácido 1-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

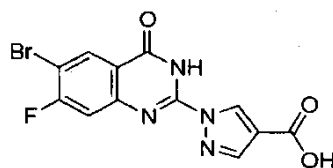
60



65

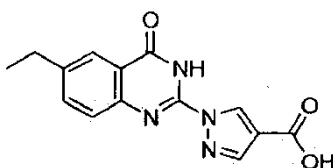
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando fenilamina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_8N_4O_3$, 256,1; m/z hallada, 257,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 11,5, 4,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 127: Ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



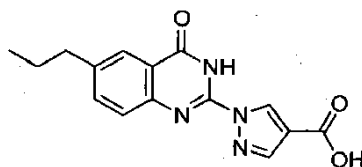
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 4-bromo-3-fluorofenilamina en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{12}H_6BrFN_4O_3$, 352,0; m/z hallada, 353,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,08 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 128: Ácido 1-(6-etil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



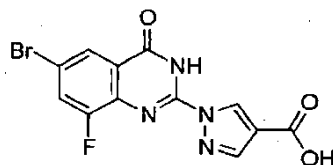
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 4-etilfenilamina en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{14}H_{12}N_4O_3$, 284,1; m/z hallada, 285,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,89 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,77 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 129: Ácido 1-(4-oxo-6-propil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



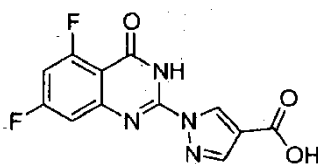
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 4-propilfenilamina en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{15}H_{14}N_4O_3$, 298,1; m/z hallada, 299,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,97 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 130: Ácido 1-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 109, etapas A, B y F, usando 4-bromo-2-fluorofenilamina en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{12}H_6BrFN_4O_3$, 352,0; m/z hallada, 353,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,30 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 9,7, 2,2$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,1, 1,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 131: Ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



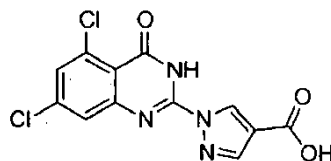
Etapas A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[(3,5-difluoro-fenilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1H-pirazol-4-

carboxílico. Se añadió isotiocianatoformiato de etilo (0,68 ml, 5,8 mmoles) a una disolución de 3,5-difluoroanilina (0,680 g, 5,27 mmoles) y DCM (26 ml). Después de 3 h, se añadió trietilamina (2,20 ml, 15,8 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de pirazol-4-carboxilato de etilo (0,812 g, 5,79 mmoles) y EDCI (1,21 g, 6,32 mmoles). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con agua (3 x 30 ml) y con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por CCF (3-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,323 g, rendimiento del 17 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₆H₁₆F₂N₄O₄, 366,1; m/z hallada, 367,1 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió cuidadosamente cloruro de titanio (IV) (0,39 ml, 3,5 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[(3,5-difluoro-fenilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,321 g, 0,876 mmoles) y DCE (2,7 ml), y la disolución resultante se calentó a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (50 ml), metanol (1 ml) y DCM (40 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 30 min, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se trituró en EtOH dando el compuesto del título (0,172 g, rendimiento del 60 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₄H₁₀F₂N₄O₃, 320,1; m/z hallada, 321,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 13,09 (s, 1H), 8,99 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

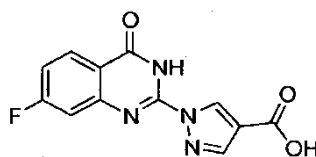
Etapa C: Preparación de ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió hidróxido potásico acuoso (1 M, 1,7 ml, 1,7 mmoles) a éster etílico del ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,152 g, 0,475 mmoles) en THF (1,7 ml). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró. El residuo se redisolvió en agua (5 ml) y se llevó a pH 1 con HCl acuoso 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración dando el compuesto del título (0,137 g, rendimiento del 98 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₂H₆F₂N₄O₃, 292,0; m/z hallada, 293,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 13,07 (s, 2H), 8,93 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 2H).

Ejemplo 132: Ácido 1-(5,7-dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



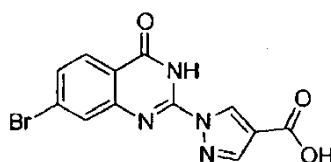
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 3,5-dicloroanilina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₂H₆Cl₂N₄O₃, 324,0; m/z hallada, 325,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): 13,08 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 133: Ácido 1-(7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 3-fluoroanilina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₂H₇FN₄O₃, 274,1; m/z hallada, 275,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 13,04 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H).

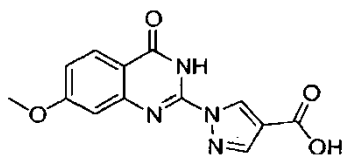
Ejemplo 134: Ácido 1-(7-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 3-bromoanilina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₂H₇BrN₄O₃, 334,0; m/z hallada, 335,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 13,05 (s, 2H), 8,94 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H).

Ejemplo 135: Ácido 1-(7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

5



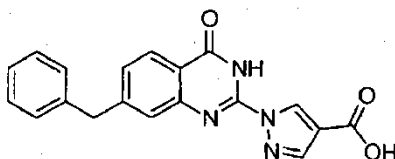
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 3-metoxianilina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{10}N_4O_4$, 286,1; m/z hallada, 287,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

15

Ejemplo 136: Ácido 1-(7-bencil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



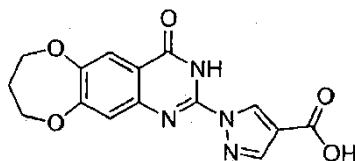
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 3-bencilanilina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_3$, 346,1; m/z hallada, 347,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 1H), 4,12 (s, 2H).

30

Ejemplo 137: Ácido 1-(4-oxo-3,4,8,9-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-1,3-diaza-ciclohepta[b]naftalen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



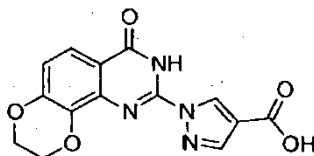
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilamina en la etapa A. El compuesto del título se recuperó como la sal de potasio triturando el residuo en la etapa C con etanol después de concentrar la mezcla de reacción. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{12}N_4O_5$, 328,1; m/z hallada, 329,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,41 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 4,10 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,17-2,03 (m, 2H).

45

Ejemplo 138: Ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1,4-dioxo-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



55

Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapa A, usando 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{20}N_4O_6$, 388,1; m/z hallada, 389,2 $[M+H]^+$.

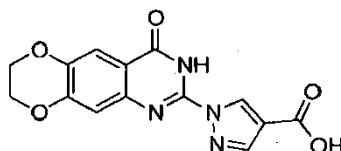
60

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1,4-dioxo-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió cuidadosamente cloruro de titanio (IV) (1,2 ml, 11 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilimino)-etoxicarbonilamino-metil]-1H-pirazol-4-carboxílico (1,39 g, 3,58 mmoles) y DCE (11 ml), y la disolución resultante se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió etanol (60 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min; el precipitado se recogió a continuación dando el compuesto del título (0,970 g, rendimiento del 78 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{14}N_4O_5$, 342,1; m/z hallada, 343,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,78 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,48-4,35 (m, 4H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

65

Etapa C: Preparación de ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetrahydro-1,4-dioxo-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió hidróxido potásico acuoso (1 M, 2,6 ml, 2,6 mmoles) a éster etílico del ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetrahydro-1,4-dioxo-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,298, 0,869 mmoles) en THF (2,6 ml). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 2 días y a continuación se concentró. El residuo se redisolvió en agua (10 ml) y se llevó a pH 1 con HCl acuoso 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración dando el compuesto del título (0,235 g, rendimiento del 85 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{10}N_4O_5$, 314,1; m/z hallada, 315,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 1H), 12,73 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,40 (s, 4H).

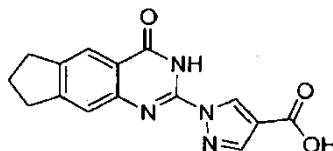
10 Ejemplo 139: Ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapas A-B, usando 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina en la etapa A. En la etapa B se usó tolueno como disolvente en lugar de DCE y el producto se purificó por CCF (0-10 % de DCM/MeOH). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{14}N_4O_5$, 342,1; m/z hallada, 343,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,69 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,42-4,33 (m, 4H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa B: Preparación de ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadieron hidróxido de litio monohidratado (28,7 mg, 0,684 mmoles) y agua (0,29 ml) a éster etílico del ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (78,0 mg, 0,228 mmoles) en THF (0,85 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró y el residuo se redisolvió en agua (5 ml). Esta disolución se llevó a pH 1 con HCl acuoso 1 M. El precipitado resultante se recogió y se secó dando el compuesto del título (54,3 mg, rendimiento del 75 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{10}N_4O_5$, 314,1; m/z hallada, 315,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,97 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,46-4,29 (m, 4H).

Ejemplo 140: Ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapas A-B, usando indan-5-ilamina en la etapa A. La etapa B dio una mezcla 10:1 del compuesto del título y éster etílico del ácido 1-(1-oxo-2,7,8,9-tetrahydro-1H-ciclopenta[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

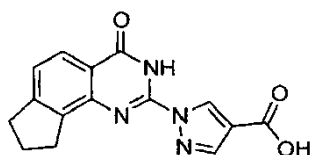
Datos para el éster etílico del ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{16}N_4O_3$, 324,1; m/z hallada, 325,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,72 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,09 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa B: Preparación de ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadieron hidróxido de litio monohidratado (0,611 g, 14,6 mmoles) y agua (9,1 ml) a una mezcla 10:1 de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y éster etílico del ácido 1-(1-oxo-2,7,8,9-tetrahydro-1H-ciclopenta[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,18 g, 0,228 mmoles) en THF (13,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se redisolvió en agua (20 ml). Esta disolución se llevó a pH 1 con HCl acuoso 1 M. El precipitado resultante se recogió y se secó dando una mezcla 10:1 del compuesto del título y ácido 1-(1-oxo-2,7,8,9-tetrahydro-1H-ciclopenta[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,05 g, rendimiento del 98 %). Una porción del precipitado (0,511 g) se trituró dos veces en 10 ml de DMSO dando una muestra pura del compuesto del título (0,310 g, recuperación del 61 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{12}N_4O_3$, 296,1; m/z hallada, 297,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,05-2,93 (m, 4H), 2,09 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H).

Etapa C: Preparación de ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico,

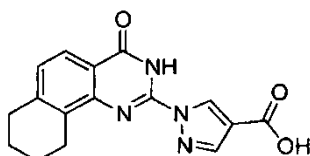
sal de potasio. Se añadió carbonato de potasio (58,3 mg, 0,422 mmoles) a ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,250 g, 0,844 mmoles) en metanol (4,2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, la temperatura se redujo a 60 °C y la agitación continuó durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se secó dando la sal de potasio del compuesto del título (0,204 g, rendimiento del 71 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₅H₁₂N₄O₃, 296,1; m/z hallada, 297,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12,63 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,96-2,89 (m, 4H), 2,04 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H).

Ejemplo 141: Ácido 1-(6-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-7,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-8-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



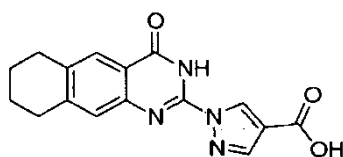
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 138 usando indan-4-ilamina en la etapa A y extinguiendo la mezcla de reacción con una disolución de etanol/ agua 50:1 en lugar de etanol puro en la etapa B. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₅H₁₂N₄O₃, 296,1; m/z hallada, 297,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,02 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,14 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H).

Ejemplo 142: Ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8,9,10-hexahidro-benzo[h]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-ilamina en la etapa A y se recuperó como la sal de potasio triturando el residuo en la etapa C con etanol después de concentrar la mezcla de reacción. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₆H₁₄N₄O₃, 310,1; m/z hallada, 311,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,50 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,97 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,89-1,68 (m, 4H).

Ejemplo 143: Ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapas A-B, usando 5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-ilamina en la etapa A. La etapa B dio una mezcla 2:1 del compuesto del título y éster etílico del ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

Datos para éster etílico del ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₈H₁₈N₄O₃, 338,1; m/z hallada, 339,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,66 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,97-2,77 (m, 4H), 1,87-1,68 (m, 4H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-[3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió DIEA (0,76 ml, 4,4 mmoles) a una mezcla 2:1 de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y éster etílico del ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,500 g, 1,478 mmoles) en THF (7,4 ml), seguido de 1-clorometoxi-2-metoxietano (0,186 ml, 1,63 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por CCF (5-60 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,257 g, rendimiento del 41 %) y éster etílico del ácido 1-[2-(2-metoxi-etoximetil)-1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-

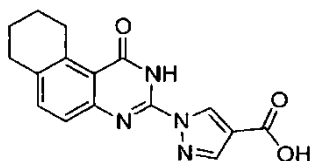
benzo[f]quinazolin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (69,0 mg, rendimiento del 11 %).

Datos para éster etílico del ácido 1-[3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 8,60 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,93 (s, 4H), 1,86 (t, *J* = 3,2 Hz, 4H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Preparación de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió HCl (4 M en dioxano, 2,1 ml, 8,3 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,254 g, 0,596 mmoles) y etanol (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, momento en el que se añadió éter (2 ml) y el precipitado se recogió. El precipitado se trituró tres veces con etanol, una vez con etanol/THF (1:1) y una vez con DMSO. La torta de filtración se aclaró con etanol y se secó dando el compuesto del título (89,4 mg, rendimiento del 44 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₈N₄O₃, 338,1; m/z hallada, 339,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12,66 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,95-2,83 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa D: Preparación de ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadieron hidróxido de litio monohidratado (25,5 mg, 0,608 mmoles) y agua (0,45 ml) a éster etílico del ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (87,5 mg, 0,259 mmoles) en THF (0,55 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró. El residuo se redisolvió en agua (5 ml) y esta disolución se llevó a pH 1 con HCl acuoso 1 M. El precipitado resultante se recogió y se secó dando el compuesto del título (76,6 mg, rendimiento del 95 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₆H₁₄N₄O₃, 310,1; m/z hallada, 311,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,00 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,89 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 1,84-1,72 (m, 4H).

Ejemplo 144: Ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapas A-B, usando 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilamina en la etapa A. La etapa B dio una mezcla 2:1 de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y el compuesto del título.

Datos para éster etílico del ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₈N₄O₃, 338,1; m/z hallada, 339,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,49 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,46-3,25 (m, 2H), 2,97-2,77 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 4H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-[2-(2-metoxi-etoximetil)-1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió DIEA (0,76 ml, 4,4 mmoles) a una mezcla 2:1 de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y éster etílico del ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,500 g, 1,478 mmoles) en THF (7,4 ml), seguido de 1-clorometoxi-2-metoxietano (0,186 ml, 1,63 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por CCF (5-60 % de EtOAc/hexanos) dando éster etílico del ácido 1-[3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,257 g, 41 % rendimiento) y el compuesto del título (69,0 mg, rendimiento del 11 %).

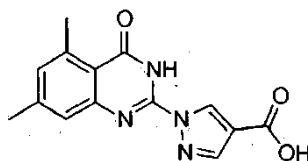
Datos para éster etílico del ácido 1-[2-(2-metoxi-etoximetil)-1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 8,62 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,89 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,91-1,78 (m, 4H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Preparación de éster etílico del ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,57 ml, 2,3 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[2-(2-metoxi-etoximetil)-1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70,0 mg, 0,164 mmoles) y etanol (0,57 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, momento en el que se añadió éter (2 ml) y el precipitado se recogió dando el compuesto del título (27,0 mg, rendimiento del 49 %). EM

(ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{18}N_4O_3$, 338,1; m/z hallada, 339,1 $[M+H]^+$.

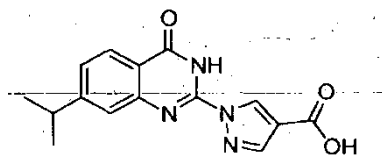
Etapa D: Preparación de ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadieron hidróxido de litio monohidratado (9,3 mg, 0,22 mmoles) y agua (0,19 ml) a éster etílico del ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (25,0 mg, 73,9 μ moles) en THF (0,28 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró. El residuo se redisolvió en agua (3 ml) y esta disolución se llevó a pH 1 con HCl acuoso 1 M. El precipitado resultante se recogió y se secó dando el compuesto del título (19,6 mg, rendimiento del 85 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{14}N_4O_3$, 310,1; m/z hallada, 311,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,98 (s, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,37 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,84-1,67 (m, 4H).

Ejemplo 145: Ácido 1-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



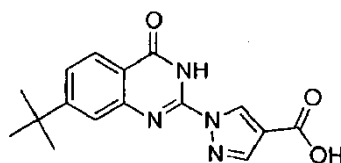
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 138 usando 3,5-dimetilanilina en la etapa A; y pipeteando cuidadosamente la mezcla de reacción en etanol en lugar de añadir etanol a la mezcla de reacción en la etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{12}N_4O_3$, 284,1; m/z hallada, 285,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 146: Ácido 1-(7-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



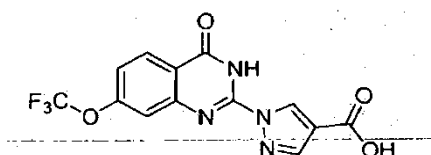
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 138 usando 3-isopropilanilina en la etapa A, y pipeteando cuidadosamente la mezcla de reacción en etanol en lugar de añadir etanol a la mezcla de reacción en la etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{14}N_4O_3$, 298,1; m/z hallada, 299,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,13-3,00 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 147: 1-(7-*tert*-Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico Ácido.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 138 usando 3-*tert*-butilanilina en la etapa A, y pipeteando cuidadosamente la mezcla de reacción en etanol en lugar de añadir etanol a la mezcla de reacción en la etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{16}N_4O_3$, 312,1; m/z hallada, 313,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,69-7,56 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 148: Ácido 1-(4-oxo-7-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

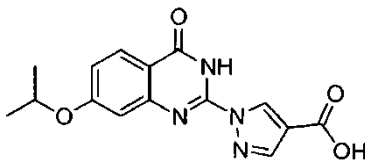


El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 138 usando 3-trifluorometoxianilina en la etapa A,

y pipeteando cuidadosamente la mezcla de reacción en etanol en lugar de añadir etanol a la mezcla de reacción en la etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_7F_3N_4O_4$, 340,0; m/z hallada, 341,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,06 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

5 Ejemplo 149: Ácido 1-(7-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

10

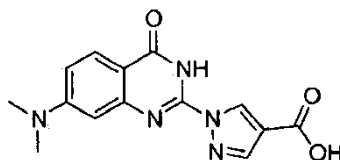


15 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 3-isopropilanilina en la etapa A, omitiendo la purificación por HPLC de fase inversa en la etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{14}N_4O_4$, 314,1; m/z hallada, 315,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 1,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

20

Ejemplo 150: Ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

25



30 Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapas A-B, usando 3-(*N,N*-dimetil)anilina en la etapa A. La etapa B dio una mezcla 3:2 del compuesto del título y éster etílico del ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

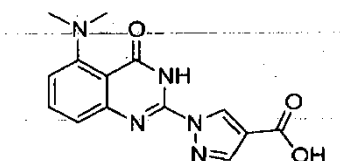
35 Datos para éster etílico del ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{17}N_5O_3$, 327,1; m/z hallada, 328,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,22 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,07 (s, 6H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

40 Etapa B: Preparación de ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió KOH 1 M acuoso (3,8 ml, 3,8 mmoles) a una mezcla 3:2 de éster etílico del ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y éster etílico del ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,415 g, 1,27 mmoles) en THF (3,8 ml). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró. El residuo se redisolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl acuoso 1 M (3 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración dando una mezcla del compuesto del título y ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El precipitado recogido se trituró en DMSO y se aclaró con etanol dando ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico puro (0,113 mg, rendimiento del 29 %). El filtrado se guardó para más purificación. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}N_5O_3$, 299,1; m/z hallada, 300,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,97 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,07 (s, 6H).

50

Ejemplo 151: Ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

55



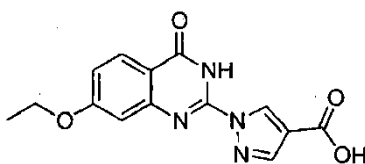
60 Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapas A-B, usando 3-(*N,N*-dimetil)anilina en la etapa A. La etapa B dio una mezcla 3:2 de éster etílico del ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y el compuesto del título.

65 Datos para éster etílico del ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{17}N_5O_3$, 327,1; m/z hallada, 328,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,22 (s,

1H), 8,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01-7,39 (m a, 3H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,31 (s, 6H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

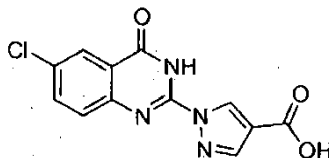
Etapa B: Preparación de ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió KOH 1 M acuoso (3,8 ml, 3,8 mmoles) a una mezcla 3:2 de éster etílico del ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y éster etílico del ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,415 g, 1,27 mmoles) en THF (3,8 ml). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró. El residuo se redisolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl acuoso (1 M, 3 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración dando una mezcla del compuesto del título y ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El precipitado recogido se trituró en DMSO y se aclaró con etanol dando ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico puro. El filtrado de la trituración se purificó por HPLC de fase inversa dando el compuesto del título (49,7 mg, rendimiento del 13 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}N_5O_3$, 299,1; m/z hallada, 300,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 2H), 8,96 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67-7,48 (m, 2H), 3,12 (s, 6H).

Ejemplo 152: Ácido 1-(7-etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



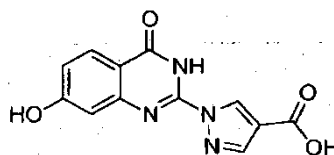
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 138 usando 3-etoxianilina en la etapa A, y pipeteando cuidadosamente la mezcla de reacción en etanol en lugar de añadir etanol a la mezcla de reacción en la etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{12}N_4O_4$, 300,1; m/z hallada, 301,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,21-7,02 (m, 2H), 4,19 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 153: Ácido 1-(6-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



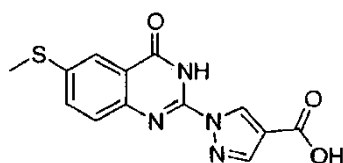
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 138 usando 4-cloroanilina en la etapa A, y pipeteando cuidadosamente la mezcla de reacción en etanol en lugar de añadir etanol a la mezcla de reacción en la etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_7ClN_4O_3$, 290,0; m/z hallada, 291,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,05 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 154: Ácido 1-(7-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 3-isopropilanilina en la etapa A. En la etapa B, el producto (éster etílico del ácido 1-(7-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico) se recogió por filtración de las fases de agua/DCM. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_8N_4O_4$, 272,1; m/z hallada, 273,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,94 (s, 2H), 10,66 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09-6,85 (m, 2H).

Ejemplo 155: Ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



5

Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapas A-B, usando 4-metilsulfanilanilina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{14}N_4O_3S$, 330,1; m/z hallada, 331,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,95 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

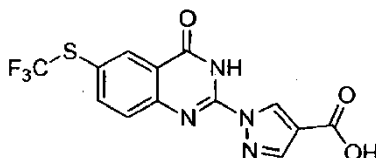
10

Etapa B: Preparación de ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapa C, usando éster etílico del ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{10}N_4O_3S$, 302,1; m/z hallada, 303,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,13-12,78 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

15

Ejemplo 156: Ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



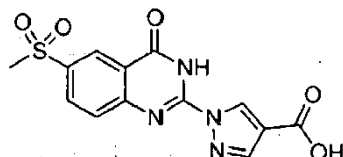
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 4-trifluorometilsulfanilanilina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_7F_3N_4O_3S$, 356,0; m/z hallada, 357,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,20 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

30

Ejemplo 157: Ácido 1-(6-metanosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



40

Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-metanosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (91,2 mg, 0,407 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 155, producto de la etapa A) (64,0 mg, 0,194 mmoles) y DCM (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y a continuación se concentró. El residuo se trituró en etanol dando el compuesto del título (63,0 mg, rendimiento del 90 %). El filtrado se inactivó con tiosulfato de sodio 0,5 M acuoso. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{14}N_4O_5S$, 362,1; m/z hallada, 363,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,39 (s, 1H), 9,07 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

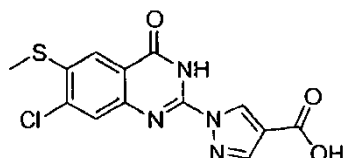
50

Etapa B: Preparación de ácido 1-(6-metanosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapa C, usando éster etílico del ácido 1-(6-metanosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{10}N_4O_5S$, 334,0; m/z hallada, 335,0 $[M+H]^+$; 333,1, $[M-H]^-$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,35 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).

55

Ejemplo 158: Ácido 1-(7-cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

60

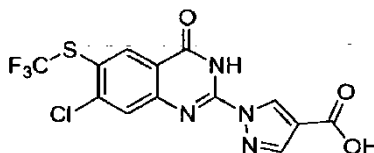


65

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131 usando 3-cloro-4-metilsulfanililina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_9ClN_4O_3S$, 336,0; m/z hallada, 337,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s, 2H), 8,92 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).

5 Ejemplo 159: Ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

10



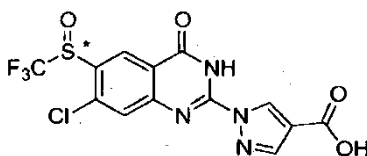
15 Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapas A-B, usando 3-cloro-4-trifluorometilsulfanililina en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{10}ClF_3N_4O_3S$, 418,0; m/z hallada, 419,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,38 (s, 1H), 9,02 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

20 Etapa B: Preparación de ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 131, etapa C, usando éster etílico del ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_6ClF_3N_4O_3S$, 390,0; m/z hallada, 389,0 $[M-H]^-$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,35 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

25

Ejemplo 160: Ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanosulfonil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

30

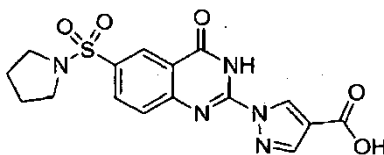


35 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 157 usando ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanosulfonil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Producto intermedio del Ejemplo 159, producto de la etapa A) en lugar de éster etílico del ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_6ClF_3N_4O_4S$, 406,0; m/z hallada, 407,0 $[M+H]^+$; 405,0 $[M-H]^-$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,46 (s, 1H), 13,12 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

40

Ejemplo 161: Ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:

45



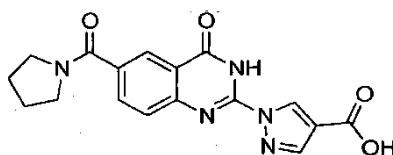
50

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 17 usando 4-(pirrolidin-1-sulfonil)anilina en lugar de 3,4-dimetoxianilina en la etapa A y omitiendo la purificación por HPLC de fase inversa en la etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{15}N_5O_5S$, 389,1; m/z hallada, 390,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,31 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,25-3,10 (m, 4H), 1,74-1,59 (m, 4H).

55

Ejemplo 162: Ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

60



65

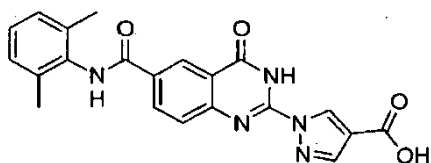
Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-{etoxicarbonilamino-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenilimino]-metil}-1H-

pirazol-4-carboxílico. Se añadió isotiocianatoformiato de etilo (0,60 ml, 5,1 mmoles) a una suspensión de (4-amino-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (0,873 g, 4,59 mmoles) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió DIC (1,01 ml, 5,05 mmoles), seguido de pirazol-4-carboxilato de etilo (0,707 g, 5,05 mmoles). La agitación continuó durante 18 h, momento en el que la mezcla de reacción se concentró. Se añadió éter dietílico (25 ml) al residuo y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por CCF (2-100 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (1,502 g, rendimiento del 77 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₁H₂₅N₅O₅, 427,2; m/z hallada, 428,2 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió cuidadosamente cloruro de titanio (IV) (0,377 ml, 3,43 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-{etoxicarbonilamino-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenilimino]-metil}-1H-pirazol-4-carboxílico (0,977 g, 2,29 mmoles) y DCE (5,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió con etanol (10 ml). La disolución resultante se concentró y el residuo se repartió entre DCM (30 ml) y agua (30 ml). Las dos fases se filtraron para eliminar un subproducto sólido y a continuación se separaron. La fase acuosa se lavó con DCM (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se trituró con éter dietílico y a continuación con etanol dando el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 2,0 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₉H₁₉N₅O₄, 381,1; m/z hallada, 382,1 [M+H]⁺.

Etapa C: Preparación de ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió KOH 1 M acuoso (0,13 ml, 0,13 mmoles) a ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (18,0 mg, 43,1 µmoles) en THF (0,2 ml). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 2 d y a continuación se concentró. El residuo se redisolvió en agua (2 ml) y se acidificó con HCl acuoso 1 M (0,5 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración dando el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 70 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₁₅N₅O₄, 353,1; m/z hallada, 354,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13,24-12,75 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,95-1,78 (m, 4H).

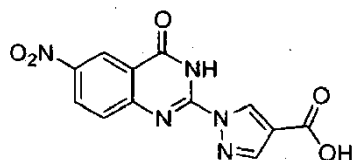
Ejemplo 163: Ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de 4-amino-*N*-(2,6-dimetil-fenil)-benzamida. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,9 ml, 22 mmoles) a una disolución de DMF (1,7 ml, 22 mmoles) y DCM (22 ml) que se mantuvo a 0 °C. La suspensión blanca espumosa resultante se agitó durante 30 min y se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido 4-aminobenzoico (1,50 g, 10,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El matraz se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron DCM (11 ml) y piridina (2,6 ml, 33 mmoles). La agitación continuó durante 50 min y a continuación se añadió 2,6-dimetil-fenilamina (1,33 g, 10,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió 1,2-etilendiamina (3,3 ml, 49 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 d y se concentró. Se añadió agua (50 ml) al residuo y el precipitado se recogió, se aclaró bien con agua y se secó dando el compuesto del título (1,904 g, rendimiento del 70 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₅H₁₆N₂O, 240,1; m/z hallada, 241,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (s, 3H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H).

Etapa B: Preparación de ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 162 usando 4-amino-*N*-(2,6-dimetil-fenil)-benzamida (preparada según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2008, 73, 8954-8959) en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₁H₁₇N₅O₄, 403,1; m/z hallada, 404,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,07 (s, 2H), 10,08 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 3H), 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 164: Ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de 6-nitro-1*H*-quinazolin-2,4-diona. Se calentaron urea (9,89 g, 0,165 moles) y ácido 5-nitroantranílico (6,00 g, 32,9 mmoles) a 200 °C con agitación vigorosa durante 1 h. El fundido se dejó enfriar a 150 °C, y se añadió lentamente agua (150 ml). La suspensión resultante se sonicó durante 1 h y se agitó vigorosamente durante 2 h adicionales. A continuación se enfrió a 0 °C, y el precipitado se recogió y se aclaró con agua dando el compuesto del título (6,43 g, rendimiento del 94 %). Este material se secó en una estufa de vacío y se usó sin más purificación. Este compuesto no dio datos de EM.

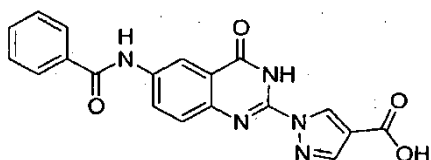
Etapa B: Preparación de 2,4-dicloro-6-nitro-quinazolina. Se añadió oxiclورو de fósforo (6,64 ml, 72,6 mmoles) a una suspensión de 6-nitro-1*H*-quinazolin-2,4-diona (5,01 g, 24,2 mmoles) en tolueno (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C. Se añadió gota a gota tri-*n*-propilamina (12,1 ml, 63,9 mmoles) de un embudo de adición durante 25 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 6 h, se agitó a temperatura ambiente durante 4 d y a continuación se pipeteó en agua (75 ml) y se agitó vigorosamente durante 1 h. Las dos fases se filtraron y se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró dando el compuesto del título (3,79 g, rendimiento del 67 %, pureza del 95 %) después de 24 h bajo alto vacío. Este compuesto no dio datos de EM. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 9,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,75 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de 2-cloro-6-nitro-3*H*-quinazolin-4-ona. Se añadió NaOH 2 M acuoso (22,2 ml, 44,4 mmoles) a 2,4-dicloro-6-nitro-quinazolina (3,61 g, 14,8 mmoles). La mezcla se sonicó, se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se filtró, aclarando con agua (60 ml). Se añadió ácido acético (3,81 ml, 66,6 mmoles) al filtrado dando un precipitado, que se recogió y se secó en una estufa de vacío dando el compuesto del título (2,99 g, rendimiento del 90 %). Este compuesto no dio datos de EM. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,07 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Se añadió pirazol-4-carboxilato de etilo (1,83 g, 13,1 mmoles) a una suspensión de 2-cloro-6-nitro-3*H*-quinazolin-4-ona (2,95 g, 13,1 mmoles) en xilenos (52 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 1 h, se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado se recogió y se aclaró con éter (20 ml) dando el compuesto del título (4,22 g, 98 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₄H₁₁N₅O₅, 329,1; m/z hallada, 330,1 [M+H]⁺.

Etapa E: Preparación de ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1, etapa C. El compuesto final se trituró en DMSO. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₂H₇N₅O₅, 301,0; m/z hallada, 302,2 [M+H]⁺, 300,1 [M-H]⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,47 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

Ejemplo 165: Ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-nitro-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Se añadió DIEA (4,41 ml, 25,6 mmoles) a una suspensión de éster etílico del ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 164, producto de la etapa D) (4,21 g, 1,8 mmoles) en THF (64 ml), seguido de (2-clorometoxi-etil)-trimetilsilano (2,49 ml, 14,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró. El residuo se repartió entre agua (75 ml) y EtOAc (75 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 75 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró dando el compuesto del título (5,92 g, rendimiento del 86 %, 85 % de pureza). Este material se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₂₀H₂₅N₅O₆Si, 459,2; m/z hallada, 402,1 [M+H-58]⁺.

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Se añadieron cloruro de amonio (4,10 g, 76,6 mmoles) y agua (9,1 ml) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[6-nitro-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (5,92 g, 85 % de pureza, 10,9 mmoles) en acetona (46 ml). A continuación se añadió polvo de cinc (5,01 g, 76,6 mmoles) en porciones con agitación vigorosa. La agitación continuó durante 45 min, momento en el que la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. La torta de filtración se aclaró minuciosamente con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (75 ml), decantando las sales restantes. La fase orgánica se lavó con salmuera (45 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por CCF (2-70 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (4,19 g, rendimiento del 89 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para C₂₀H₂₇N₅O₄Si, 430,2; m/z hallada, 429,2 [M+H]⁺, 1H N MR (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,35 (q, *J* =

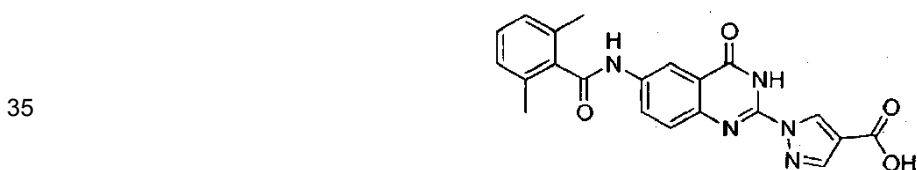
7,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,57-3,43 (m, 2H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,86-0,74 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

5 Etapa C: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-benzoilamino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (81,1 μ l, 0,698 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,200 g, 0,466 mmoles), TEA (0,162 ml, 1,16 mmoles) y DCM (2,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y a continuación se diluyó con DCM (25 ml) y se extinguió con agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por CCF (10-70 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,240 g, rendimiento del 97 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para C₂₇H₃₁N₅O₅Si, 533,2; m/z hallada, 476,2 [M+H]⁺.

15 Etapa D: Preparación de éster etílico del ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 2,0 ml, 8,0 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[6-benzoilamino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,239 g, 0,488 mmoles) y dioxano (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, momento en el que se añadió éter (10 ml) y el precipitado se recogió dando el compuesto del título (0,157 g, rendimiento del 86 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para C₂₁H₁₇N₅O₄, 403,1; m/z hallada, 404,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,87 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,84-7,49 (m, 4H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

20 Etapa E: Preparación de ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Se añadió KOH 1 M acuoso (1,06 ml, 1,06 mmoles) a éster etílico del ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,142 g, 0,343 mmoles) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró. El residuo se redisolvió en agua (5 ml) y se llevó a pH 1 con HCl 1 M acuoso (3 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración dando el compuesto del título (0,110 g, rendimiento del 82 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₉H₁₃N₅O₄, 375,1; m/z hallada, 376,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12,99 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H).

30 Ejemplo 166: Ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzoilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



40 Etapa A: Preparación de cloruro de 2,6-dimetilbenzoílo. Se añadió DMF (2 gotas) a ácido 2,6-dimetilbenzoico (0,100 g, 0,666 mmoles) en cloruro de tionilo (0,50 ml, 6,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró dando el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

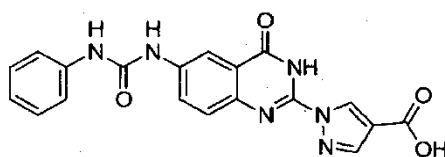
45 Etapa B: Preparación de ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzoilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 165, etapas C-E, sustituyendo el cloruro de benzoílo con cloruro de 2,6-dimetilbenzoílo en la etapa C. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₂₁H₁₇N₅O₄, 403,1; m/z hallada, 404,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,00 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,30 (s, 6H).

50 Ejemplo 167: Ácido 1-(6-acetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



60 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 165, sustituyendo el cloruro de benzoílo con cloruro de acetilo en la etapa C. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₄H₁₁N₅O₄, 313,1; m/z hallada, 314,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12,97 (s, 1H), 12,73 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

65 Ejemplo 168: Ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

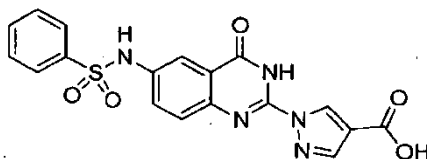


5

Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureido)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió gota a gota isocianato de bencilo (79,2 μ l, 0,729 mmoles) a éster etílico del ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,240 g, 0,559 mmoles) en THF (11,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, a continuación a 50 °C durante 18 h. Se añadió otra alícuota de isocianato de bencilo (60,9 μ l, 0,561 mmoles) y el calentamiento continuó durante otras 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (30 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por CCF (EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,287 g, rendimiento del 94 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₇H₃₂N₆O₅Si, 548,2; m/z hallada, 491,2 [M+H-58]⁺.

Etapa B: Preparación de ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 165, etapas D-E. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₉H₁₄N₆O₄, 390,1; m/z hallada, 391,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22-12,51 (m, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 8,25 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,6, 1,1 Hz, 2H), 7,31 (dd, *J* = 10,7, 5,2 Hz, 2H), 7,04-6,96 (m, 1H).

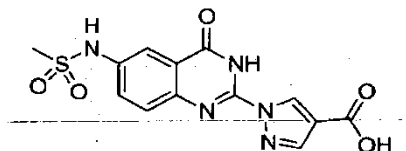
Ejemplo 169: Ácido 1-(6-bencenosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-bencenosulfonilamino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (0,131 ml, 1,02 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,200 g, 0,466 mmoles) en piridina (2,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, a continuación se extinguió con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por CCF (5-50 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,253 mg, rendimiento del 95 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₆H₃₁N₅O₆SSi, 569,2; m/z hallada, 512,1 [M+H-58]⁺.

Etapa B: Preparación de ácido 1-(6-bencenosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 165, Etapas D-E. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₃N₅O₅S, 411,1; m/z hallada, 412,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12,97 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,64-7,53 (m, 5H).

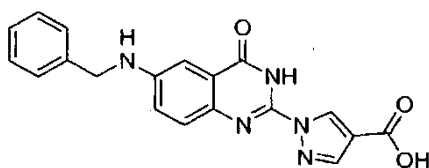
Ejemplo 170: Ácido 1-(6-metanosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se sintetizó de un modo análogo al Ejemplo 169, sustituyendo el cloruro de bencenosulfonilo con cloruro de metanosulfonilo en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₃H₁₁N₅O₅S, 349,1; m/z hallada, 350,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,00 (s, 1H), 12,88 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75-7,62 (m, 2H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo 171: Ácido 1-(6-bencilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

65



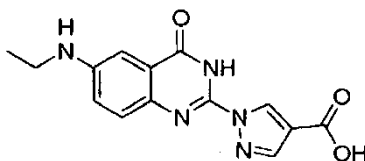
5

10 Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-bencilamino-4-oxo-3-(2-trimethylsilyl-1H-pirazol-4-carboxílico). Se cargó un vial con éster etílico del ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimethylsilyl-1H-pirazol-4-carboxílico) (0,250 g, 0,582 mmoles), benzaldehído (59,2 μ l, 0,582 mmoles) y MS de 4 Å (0,25 g). Se añadió DCE (1,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,308 g, 1,46 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 h. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y a continuación se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por CCF (2-40 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,273 g, rendimiento del 90 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{27}H_{33}N_5O_4Si$, 519,2; m/z hallada, 520,2 $[M+H]^+$.

20 Etapa B: Preparación de ácido 1-(6-bencilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 165, etapas D-E. En la etapa D, el dioxano se evaporó antes de triturar el producto en éter. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{15}N_5O_3$, 361,1; m/z hallada, 362,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, $DMSO-d_6$): 12,93 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,38 (s, 2H).

25

Ejemplo 172: Ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



30

35 Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-[6-etilamino-4-oxo-3-(2-trimethylsilyl-1H-pirazol-4-carboxílico). Se añadió acetaldehído (1 ml) a éster etílico del ácido 1-[6-amino-4-oxo-3-(2-trimethylsilyl-1H-pirazol-4-carboxílico) (0,250 g, 0,582 moles) y tamices moleculares de 4 Å (0,35 g) en etanol (1,9 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se filtró. Se eliminaron el etanol y acetaldehído bajo alto vacío. El residuo se redisolvió en DCE (1,5 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,308 g, 1,46 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 d, entonces se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por CCF (5-65 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (87,0 mg, rendimiento del 33 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{22}H_{31}N_5O_4Si$, 457,2; m/z hallada, 458,2 $[M+H]^+$.

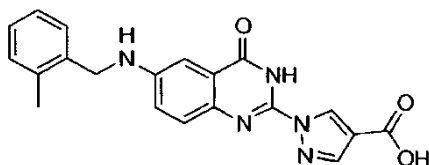
40

45

50 Etapa B: Preparación de ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 165, etapas D-E. En la etapa D, el dioxano se evaporó antes de triturar el producto en éter. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}N_5O_3$, 299,1; m/z hallada, 300,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 13,04-12,24 (m, 2H), 8,85 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,12 (q a, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

50

55 Ejemplo 173: Ácido 1-[6-(2-metil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



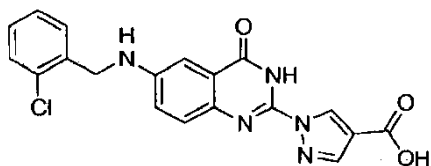
60

65 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 2-metilbenzaldehído en la etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{20}H_{17}N_5O_3$, 375,1; m/z hallada, 376,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, $DMSO-d_6$): 12,92 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H),

7,28 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,26-7,12 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 174: Ácido 1-[6-(2-cloro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

5



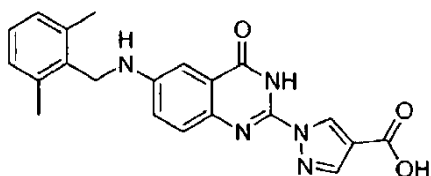
10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 2-clorobenzaldehído en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{19}H_{14}ClN_5O_3$, 395,1; m/z hallada, 396,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,93 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 5,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,44 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H).

15

Ejemplo 175: Ácido 1-[6-(2,6-dimetil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

20



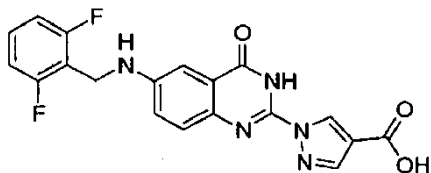
25

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 2,6-dimetilbenzaldehído en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{21}H_{19}N_5O_3$, 389,2; m/z hallada, 390,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,92 (s, 1H), 12,49 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,17-7,05 (m, 3H), 6,23 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 2,35 (s, 6H).

30

Ejemplo 176: Ácido 1-[6-(2,6-difluoro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

35



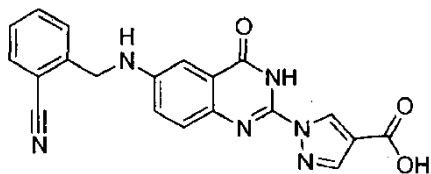
40

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 2,6-difluorobenzaldehído en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{19}H_{13}F_2N_5O_3$, 397,1; m/z hallada, 398,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,94 (s, 1H), 12,49 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,37 (s, 2H).

45

Ejemplo 177: Ácido 1-[6-(2-ciano-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

50



55

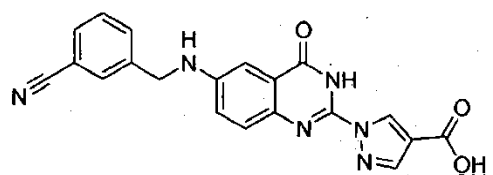
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 2-cianobenzaldehído en la etapa A y purificando el compuesto del título por HPLC de fase inversa. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{20}H_{14}N_6O_3$, 386,1; m/z hallada, 387,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,23 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 11,3, 4,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,36 (s, 2H).

60

Ejemplo 178: Ácido 1-[6-(3-ciano-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

65

5



10

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 3-cianobenzaldehído en la etapa A. La etapa C dio una mezcla del compuesto del título, ácido 1-[6-(3-carbamoil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, y ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, que se separó por HPLC de fase inversa.

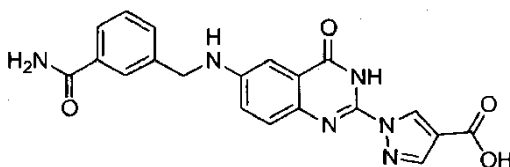
15

Datos para el ácido 1-[6-(3-ciano-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{20}H_{14}N_6O_3$, 386,1; m/z hallada, 387,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,93 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H).

20

Ejemplo 179: Ácido 1-[6-(3-carbamoil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

25



30

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 3-cianobenzaldehído en la etapa A. La etapa C dio una mezcla de ácido 1-[6-(3-ciano-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título, y ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, que se separó por HPLC de fase inversa.

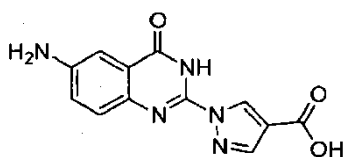
35

Datos para el ácido 1-[6-(3-carbamoil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{20}H_{16}N_6O_4$, 404,1; m/z hallada, 405,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,92 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H).

40

Ejemplo 180: Ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

45



50

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 3-cianobenzaldehído en la etapa A. La etapa C dio una mezcla de ácido 1-[6-(3-ciano-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 1-[6-(3-carbamoil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico y el compuesto del título. La mezcla se separó por HPLC de fase inversa; el compuesto del título se recuperó como la sal de trifluoroacetato.

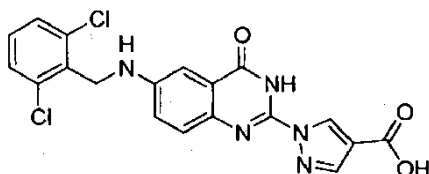
55

Datos para la sal de trifluoroacetato del ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico: EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{12}H_9N_5O_3$, 271,1; m/z hallada, 272,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,93 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 5,84 (s, 3H).

60

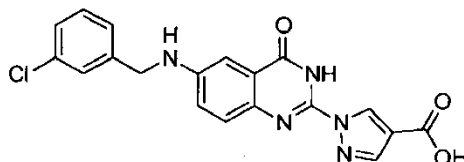
Ejemplo 181: Ácido 1-[6-(2,6-dicloro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

65



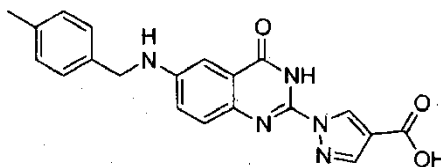
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 2,6-diclorobenzaldehído en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{20}H_{13}Cl_2N_5O_3$, 429,0; m/z hallada, 430,2,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,93 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,5, 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,49 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H).

Ejemplo 182: Ácido 1-[6-(3-cloro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



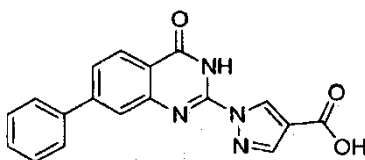
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 3-clorobenzaldehído en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{19}H_{14}ClN_5O_3$, 395,1; m/z hallada, 396,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,86 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,29 (m, 3H), 7,24 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H).

Ejemplo 183: Ácido 1-[6-(4-metil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 171, sustituyendo el benzaldehído con 4-metilbenzaldehído en la etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{20}H_{17}N_5O_3$, 375,1; m/z hallada, 376,3 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,90 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 184: Ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 1-(7-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 27, etapas C-D, usando 3-yodoanilina en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{11}IN_4O_3$, 410,0; m/z hallada, 411,0 $[M+H]^+$, RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s, 1H), 9,00 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 1-[7-yodo-3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-(7-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,65 g, 4,02 mmoles) y THF (20 ml) se añadió DIPEA (2,10 ml, 12,1 mmoles) seguido de 1-clorometoxi-2-metoxi-etano (1,01 ml, 8,85 mmoles) a 23 °C. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se usó en reacciones posteriores sin más purificación (1,89 g, 94 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{19}IN_4O_5$, 498,0; m/z hallada, 499,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,85 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,26 - 3,23 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

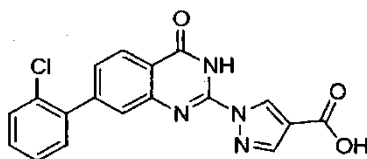
Etapa C: Preparación de éster etílico del ácido 1-[3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de carbonato de potasio (210 mg, 1,52 mmoles), ácido fenilborónico (156 mg, 1,28 mmoles), éster etílico del ácido 1-[7-yodo-3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (250 mg, 0,502 mmoles) y THF (4,4 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min en un tubo precintable. El aducto de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (48,9 mg, 0,0610 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción y se cerró el tubo de presión. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con DCM (15 ml) y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo

se purificó por CCF (5-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (192 mg, 85 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{24}N_4O_5$, 448,2; m/z hallada, 449,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa D: Preparación de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió una disolución de HCl 4 M y dioxano (3,00 ml, 12,0 mmoles) a éster etílico del ácido 1-[3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (90,0 mg, 0,201 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió Et₂O (5 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó bien con Et₂O proporcionando el compuesto del título (38,0 mg, 53 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}N_4O_3$, 360,1; m/z hallada, 361,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,93 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 10,5, 4,2$ Hz, 3H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

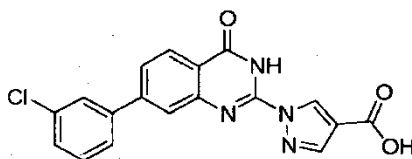
Etapa E: Preparación de ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió hidróxido potásico (37,4 mg, 0,666 mmoles) a una mezcla de éster etílico del ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (48,0 mg, 0,133 mmoles), agua (0,8 ml) y THF (0,8 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a 23 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF y el residuo acuoso se acidificó hasta pH 2 con HCl ac. 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (42,0 mg, 85 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{12}N_4O_3$, 332,1; m/z hallada, 333,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,45 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H).

Ejemplo 185: Ácido 1-[7-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



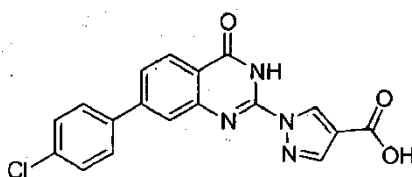
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 184, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[7-yodo-3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 184, producto de la etapa B) y ácido 2-clorofenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$, 366,1; m/z hallada, 367,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s a, 1H), 12,92 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 3H).

Ejemplo 186: Ácido 1-[7-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



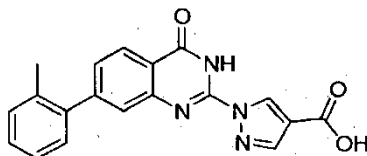
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 184, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[7-yodo-3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 184, producto de la etapa B) y ácido 3-clorofenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$, 366,1; m/z hallada, 367,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s a, 1H), 12,94 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H).

Ejemplo 187: Ácido 1-[7-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



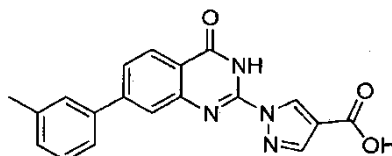
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 184, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[7-yodo-3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 184, producto de la etapa B) y ácido 4-clorofenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$, 366,1; m/z hallada, 367,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s a, 2H), 8,97 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,83 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H).

Ejemplo 188: Ácido 1-(4-oxo-7-*o*-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



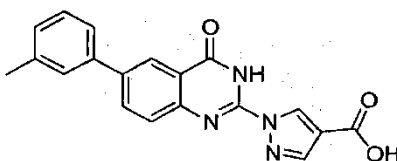
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 184, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[7-yodo-3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 184, producto de la etapa B) y ácido 2-metilfenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_3$, 346,1; m/z hallada, 347,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,82 (s a, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 5H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 189: Ácido 1-(4-oxo-7-*m*-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



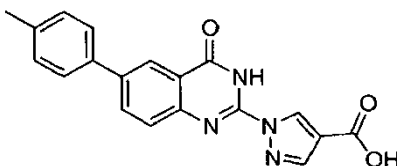
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 184, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[7-yodo-3-(2-metoxi-etoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 184, producto de la etapa B) y ácido 3-metilfenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_3$, 346,1; m/z hallada, 347,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,04 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 190: Ácido 1-(4-oxo-6-*m*-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 3-metilfenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_3$, 346,1; m/z hallada, 347,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 191: Ácido 1-(4-oxo-6-*p*-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

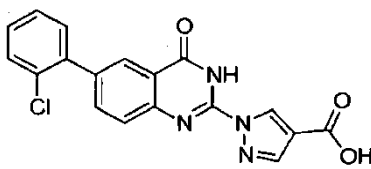


El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo

69 de la etapa B) y ácido 4-metilfenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_3$, 346,1; m/z hallada, 347,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,03 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

5 Ejemplo 192: Ácido 1-[6-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

10

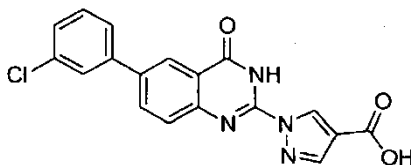


15 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 2-clorofenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$, 366,1; m/z hallada, 367,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s, 2H), 8,98 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,47 (pd, $J = 7,4, 1,8$ Hz, 2H).

20

Ejemplo 193: Ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

25

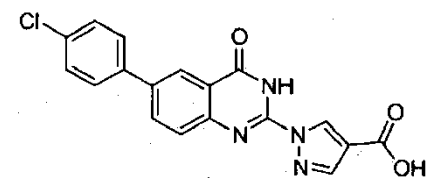


30 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 3-clorofenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$, 366,1; m/z hallada, 367,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s a, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,0, 2,0, 1,0$ Hz, 1H).

35

Ejemplo 194: Ácido 1-[6-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

40



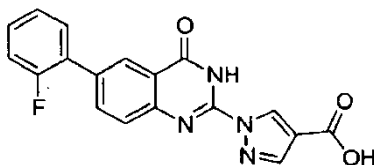
45

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 4-clorofenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}ClN_4O_3$, 366,1; m/z hallada, 367,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (tdd, $J = 7,1, 5,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H).

50

Ejemplo 195: Ácido 1-[6-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

55



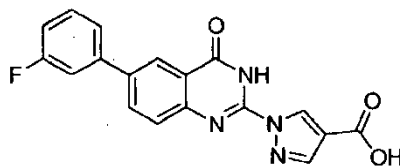
60

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 2-fluorofenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}FN_4O_3$, 350,1; m/z hallada, 351,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s a, 1H), 12,95 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (tdd, $J = 7,1, 5,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H).

65

Ejemplo 196: Ácido 1-[6-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

5

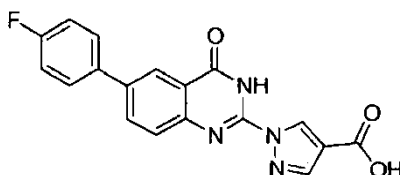


10 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 3-fluorofenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}FN_4O_3$, 350,1; m/z hallada, 351,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s a, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H).

15

Ejemplo 197: Ácido 1-[6-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

20

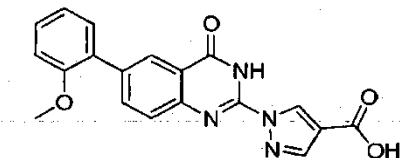


25 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 4-fluorofenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{11}FN_4O_3$, 350,1; m/z hallada, 351,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s a, 1H), 12,92 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H).

30

Ejemplo 198: Ácido 1-[6-(2-metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

35

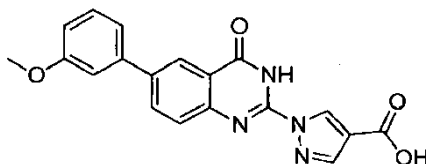


40 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 2-metoxifenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_4$, 362,1; m/z hallada, 363,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s a, 1H), 12,84 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,09 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

45

Ejemplo 199: Ácido 1-[6-(3-metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

50



55

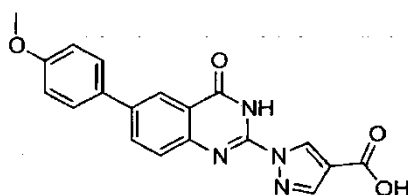
60 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 3-metoxifenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_4$, 362,1; m/z hallada, 363,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s a, 1H), 12,91 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

60

Ejemplo 200: Ácido 1-[6-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

65

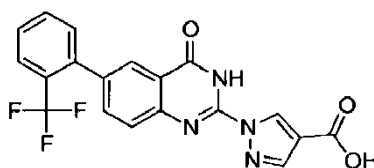
5



10 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 4-metoxifenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_4$, 362,1; m/z hallada, 363,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,99 (s a, 1H), 12,88 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 3H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

15 Ejemplo 201: Ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

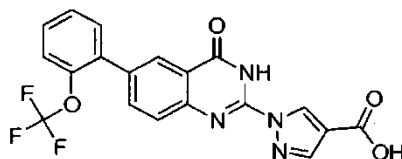
20



25 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 2-trifluorometilfenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{11}F_3N_4O_3$, 400,1; m/z hallada, 401,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s a, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 2H), 8,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (dt, $J = 15,3, 7,8$ Hz, 2H).

30 Ejemplo 202: Ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

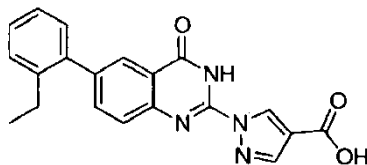
35



40 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 2-trifluorometoxifenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{11}F_3N_4O_4$, 416,1; m/z hallada, 417,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 3H).

45 Ejemplo 203: Ácido 1-[6-(2-etil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

50

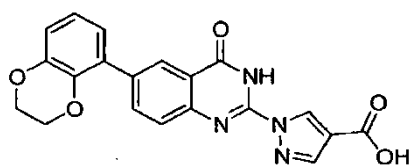


55 El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 2-etilfenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}N_4O_3$, 360,1; m/z hallada, 361,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s a, 1H), 12,91 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,59 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

60

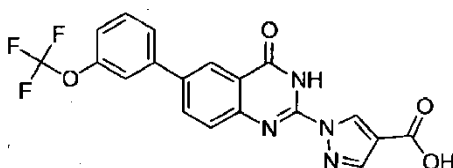
65 Ejemplo 204: Ácido 1-[6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

65



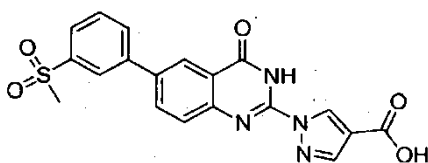
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 1,4-benzodioxan-5-borónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}N_4O_5$, 390,1; m/z hallada, 391,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,00 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,30 (s, 4H).

Ejemplo 205: Ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



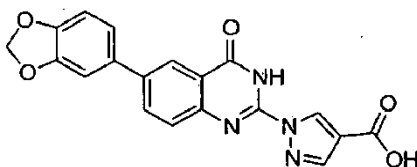
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 3-trifluorometoxifenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{11}F_3N_4O_4$, 416,1; m/z hallada, 417,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,06 - 12,92 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,66 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H).

Ejemplo 206: Ácido 1-[6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



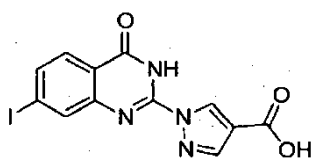
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico en la etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}N_4O_5S$, 410,1; m/z hallada, 411,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,01 (s a, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 3H), 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,97 (ddd, $J = 7,8, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H).

Ejemplo 207: Ácido 1-(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 69, etapas C-E, usando éster etílico del ácido 1-[6-yodo-4-oxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto del Ejemplo 69 de la etapa B) y ácido 3,4-metilendioxiifenilborónico en la etapa C. (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{12}N_4O_5$, 376,1; m/z hallada, 377,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,96 (s a, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 2H), 8,11 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,10 (s, 2H).

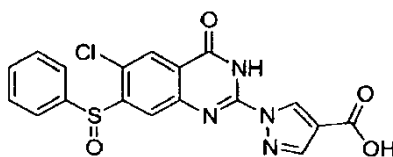
Ejemplo 208: Ácido 1-(7-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 184, etapa E, a partir de éster etílico del ácido 1-(7-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 184, producto de la etapa A). EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_7IN_4O_3$, 382,0; m/z hallada, 382,9 $[M+H]^+$. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,06 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 2H).

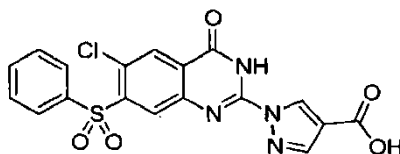
Los siguientes ejemplos proféticos pueden sintetizarse usando los esquemas generales proporcionados anteriormente.

Ejemplo 209: Ácido 1-(6-bencenosulfinil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



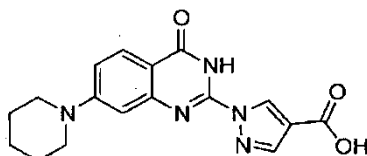
EM (ESI/CI): masa predicha $C_{18}H_{11}ClN_4O_4S$, 414,8.

Ejemplo 210: Ácido 1-(6-bencenosulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



EM (ESI/CI): masa predicha para $C_{18}H_{11}ClN_4O_5S$, 430,8.

Ejemplo 211: Ácido 1-(4-oxo-7-piperidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto anterior puede prepararse según el Esquema B usando 3-piperidin-1-il-fenilamina. EM (ESI/CI): masa predicha para $C_{17}H_{17}N_5O_3$, 339,1.

Protocolos biológicos:

Expresión y purificación de PHD2₁₈₁₋₄₁₇

La construcción de expresión de PHD2 humana que contiene los aminoácidos 181-417 de ID de acceso de GenBank NM_022051 se clonó en un vector pBAD (Invitrogen), que incorporaba tanto una marca de histidina del extremo N como una marca de Smt3, escindiéndose ambas por Ulp1. La producción de proteínas se logró por la expresión en células BL21 cultivadas en caldo Terrific que contenía 100 μ g/ml de ampicilina. Los cultivos celulares se inocularon a 37 °C y se cultivaron a una DO_{600} de 0,8. Los cultivos se indujeron con 0,1 % de arabinosa y se cultivaron durante la noche a 20 °C con agitación continua a 225 rpm. A continuación se recogieron las células por centrifugación y se guardaron a -80° C. Se suspendieron los sedimentos de células en tampón A (Tris-HCl 50 mM a pH 7,2, NaCl 100 mM, L-arginina 100 mM, TCEP 1 mM, 0,05 % (peso/volumen) de NP-40, imidazol 50 mM), seguido de la adición de lisozima y benzonasa. Se lisaron las células por sonicación y el lisado se aclaró por centrifugación (15.000 rpm, 90 min, 4 °C). La proteína se purificó por cromatografía de afinidad por níquel usando una columna HisTrap Crude FF (GE Healthcare). Se eluyeron muestras en tampón A con un gradiente de imidazol 50-200 mM. La escisión de la marca de Smt con la proteasa Ulp1 se logró mediante incubación durante la noche dializando contra tampón A. La muestra de PHD2₁₈₁₋₄₁₇ se pasó a continuación sobre una segunda columna HisTrap Crude FF (GE Healthcare) para eliminar la proteína sin escindir. El flujo a través se dializó a continuación en MES 50 mM a pH 6,0, TCEP 1 mM,

NaCl 5 mM para cromatografía de intercambio iónico sobre una columna de intercambio catiónico HiTrap SP (GE Healthcare). La proteína PHD2₁₈₁₋₄₁₇ se eluyó con un gradiente de NaCl 0-0,2 M. Se reunieron las fracciones para purificación adicional por cromatografía de exclusión por tamaño sobre una columna de exclusión por tamaño Superdex 75 (GE Healthcare). Se concentró la proteína final a 4 mg/ml y se dializó en PIPES 10 mM a pH 7,0, NaCl 100 mM, TCEP 0,5 mM. Se determinó que la proteína tenía una pureza de >95 % por electroforesis en gel.

Ensayo de actividad enzimática

Se realizó el ensayo enzimático de PHD en 0,5 ml de mezcla de reacción que contenía lo siguiente: polipéptido PHD2₁₈₁₋₄₁₇ purificado (3 µg), péptido HIF-1 α sintético que comprende los residuos [KNPFSTGDTLDLEMLAPYIPMDDDFQLRSFDQLS] (10 µM, California Peptide Research Inc., Napa, CA) y ácido [5-¹⁴C]-2-oxoglutarico (50 mCi/mmol, Moravek Chemicals, Brea, CA) en tampón de reacción (Tris-HCl 40 mM, pH 7,5, 0,4 mg/ml de catalasa, DTT 0,5 mM, ascorbato 1 mM) durante 10 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 50 µl de H₃PO₄ 70 mM y 50 µl de NaH₂PO₄ 500 mM, pH 3,2. La detección de ácido [¹⁴C]-succínico se logró separando ácido [5-¹⁴C]-2-oxoglutarico incubando la mezcla de reacción con 100 µl de DNP 0,16 M preparado en 30 % de ácido perclórico. A continuación, se añadieron 50 µl de ácido 2-oxoglutarico 20 mM no marcado/ácido succínico 20 mM, que sirvieron de vehículo para la radiactividad, a la mezcla, y se dejó que avanzara durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se incubó a continuación con 50 µl de ácido 2-oxoglutarico 1 M durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente para precipitar el DNP en exceso. La reacción se centrifugó a continuación a 2800 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente para separar ácido [¹⁴C]-succínico en el sobrenadante de la [¹⁴C]-dinitrofenilhidrazona precipitada. Las fracciones del sobrenadante (400 µl) se contaron usando un contador beta (Beckman Coulter, Fullerton, CA). La inhibición de la actividad de PHD2₁₈₁₋₄₁₇ se midió como una disminución en la producción de ácido [¹⁴C]-succínico. Los valores de CI₅₀ se estimaron ajustando los datos a una función logística de tres parámetros usando GraphPad Prism, versión 4.02 (Graph Pad Software, San Diego, CA).

Ensayo celular

Se sembraron células Hep-3B (ATCC, Manassas, VA) en placas de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo en 100 µl de DMEM que contenía 10 % de suero bovino fetal, 1 % de aminoácidos no esenciales, 50 UI/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomycin (todos los reactivos de cultivo celular de Invitrogen, Carlsbad, CA). Veinticuatro horas después de la siembra, los compuestos se añadieron y se incubaron durante 24 horas adicionales. Todos los compuestos se probaron bajo condiciones de saturación con concentraciones de compuesto final a 100 µM. A continuación se transfirieron cincuenta microlitros del sobrenadante a un kit de ensayo de hipoxia humana (Meso-Scale Discovery, Gaithersburg, MD). Se detectó eritropoyetina en el sobrenadante según las instrucciones del fabricante del siguiente modo. Se bloquearon placas de detección de EPO con 3 % de BSA en PBS durante la noche y se incubaron 50 µl del sobrenadante a temperatura ambiente en un agitador orbital durante 2 h. Se añadieron veinticinco microlitros de 0,5 µg/ml de anticuerpo de detección anti-EPO durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador orbital. Después de 3 lavados en PBS, se añadieron 150 µl de 1X tampón de lectura y la placa se leyó a continuación sobre el instrumento MSD SECTOR. Los datos se analizaron determinando el porcentaje de secreción de EPO en presencia de compuesto 100 µM con respecto a un compuesto de control del ensayo, 7-[(4-cloro-fenil)-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-metil]-quinolin-8-ol.

Los resultados para los compuestos probados en estos ensayos se presentan en la Tabla 1 como un promedio de los resultados obtenidos (NT = no probados). Los compuestos se probaron en forma de base libre (*), sal de clorhidrato (^) o ácido trifluoroacético ("). Si la actividad se muestra superior (>) a un valor particular, el valor es la mayor concentración probada.

50

55

60

65

Tabla 1.

Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO	
5	1	1-(7-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	37
	2	1-(7-Trifluorometil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	21
10	3	1-(6,7-Dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	37
	4	1-(6-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	15
15	5	1-(6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	21
	6	1-(5-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	19
20	7	1-(8-Metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	25
	8	1-(6-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	14
25	9	1-(8-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.1	49
	10	1-(7-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il) 1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	32
30	11	1-(8-Bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	40
	12	1-(6-Iodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il) 1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	50
35	13	1-(6-Bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.2	35
	14	1-(8-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.6	8
40	15	1-(4-Oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.8	19
	16	1-(4-Oxo-8-trifluorometil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.6	16
45	17	1-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.7	33
	18	1-(5,6,7-Trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 H-pirazol-4-acido carboxílico	6.5	42
50	19	1-(6-tert-Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	45
	20	1-(4-Oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	104
55	21	1-(6-Ciclohexil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	84
	22	1-(7-Cloro-4-oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	61
60				
65				

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO
5	23 1-(1-Oxo-2,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	33
	24 1-[6-(4-tert-Butil-fenilsulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	50
10	25 1-(7-Cloro-4-oxo-6-fenilsulfanil-1,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	68
	26 1-[7-Cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenilsulfanil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico.	7.5	55
15	27 1-[6-(2,6-Dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	10
	28 1-[4-Oxo-6-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	9
20	29 1-[6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	124
	30 1-[6-(3-Cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	15
25	31 1-[6-(3-Metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	129
	32 1-[6-(4-Fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	68
30	33 1-[6-(2-Fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	56
	34 1-[6-(3-Fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	73
35	35 1-[6-(3,5-Di-tert-butil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	8
40	36 1-(4-Oxo-6-m-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	22
	37 1-(4-Oxo-6-o-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	78
45	38 1-[6-(2,6-Dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	91
	39 1-[6-(2,4-Dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	77
50	40 1-[6-(2,5-Dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	77
	41 1-[6-(4-Metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	112
55	42 1-[6-(2,6-Dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	117
60	43 1-[6-(Naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	76
	44 1-[4-Oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	52
65			

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO	
5	46	1-[6-(4-Cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	126
	47	1-(4-Oxo-6-p-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	95
10	48	1-[7-Cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	51
	49	1-[7-Cloro-6-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	55
15	50	1-[6-(2,6-Dicloro-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	67
	51	1-[6-(2,6-Dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	100
20	52	1-[7-Fluoro-6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	76
	53	1-[7-Cloro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	45
25	54	1-[7-Cloro-6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	90
	55	1-[7-Cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	25
30	56	1-[7-Fluoro-6-(3-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	68
35	57	1-[7-Fluoro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	135
	58	1-[7-Fluoro-6-(indan-5-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	62
40	59	1-(7-Metil-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	80
	60	1-[6-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	70
45	61	1-[6-(2,6-Dimetil-fenoxi)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	86
50	62	1-(7-Metoxi-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	7
	63	1-[6-(2,6-Dimetil-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	14
55	64	1-(5,7-Difluoro-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	22
	65	1-[4-Oxo-6-(pyridin-3-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	42
60	66	1-(4-Oxo-7-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.2	41
65	67	1-[4-Oxo-7-(tetrahidro-piran-4-il)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico sal tris(hidroximetil)aminometano;	7.8	18

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO
5	68 1-(7-Cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	59
	69 1-(4-Oxo-6- <i>o</i> -tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	8.1	57
10	70 1-(6-Bifenil-3-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	41
	71 1-[7-Cloro-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.8	16
15	72 1-[6-(4- <i>tert</i> -Butil-bencenosulfonil)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	22
	73 1-(7,7-Dimetil-4-oxo-3,7-dihidro-4H-8-oxa-1,3-diaza-anthracen-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	88
20	74 1-(4-Oxo-6-fenoximetil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	35
	75 1-[6-(2,6-Dimetil-fenoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	20
25	76 1-(6-Etilil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	16
	77 1-[6-(1-Cloro-vinil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	27
30	78 1-(4-Oxo-7-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	5
	79 1-[7-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	6
35	80 1-[7-(2-Cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	5
	81 1-(7-Bencenosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.1	26
40	82 1-[7-(4-Cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.2	15
	83 1-[7-(2-Cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7	11
45	84 1-[7-Cloro-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	101
	85 1-[6-(7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	49
50	86 (<i>rac</i>)-1-{7-Cloro-6-[3-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il}-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	71
	87 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	84
55	88 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.8	95
	89 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	137
60			
65			

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO
5	90 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	113
	91 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	75
10	92 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	137
	93 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	153
15	94 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	90
	95 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	61
20	96 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	51
	97 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	37
25	98 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	85
	99 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	81
30	100 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	55
35	101 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	24
	102 1-(6-ciclohexiloxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	59
40	103 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.2	30
	104 1-(6-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	75
45	105 1-(6-benzil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	129
	106 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	129
50	107 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	45
55	108 1-[6-(1H-Indol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	85
	109 1-(6-Ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	100
60	110 1-(6-Ciclohexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	47
65	111 1-(4-Oxo-8-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.9	24

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO
5	112 1-(4-Oxo-8-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-y)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	18
10	113 1-(4-Oxo-8-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.7	17
15	114 1-(8-Isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.6	16
20	115 1-(8-tert-Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	27
25	116 1-(5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.7	17
30	117 1-(4-Oxo-8-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.1	12
35	118 1-(8-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.1	16
40	119 1-(6-Isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.8	115
45	120 1-(6-sec-Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	68
50	121 1-(6-Etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	8	30
55	122 1-(6-Metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	16
60	123 1-(4-Oxo-6-pyrrolidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	17
65	124 1-(4-Oxo-6-piperidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	71
	125 1-(6-Dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	19
	126 1-(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.2	9
	127 1-(6-Bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	9
	128 1-(6-Etil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	53
	129 1-(4-Oxo-6-propil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	94
	130 1-(6-Bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.1	12
	131 1-(5,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.2	21
	132 1-(5,7-Dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.9	16
	133 1-(7-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	10

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO
5	134 1-(7-Bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	18
	135 1-(7-Metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.1	17
10	136 1-(7-Benzil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	23
	137 1-(4-Oxo-3,4,8,9-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclohepta[b]naftalen-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	15
15	138 1-(8-Oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenanthren-6-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.6	40
	139 1-(4-Oxo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.45	15
20	140 1-(4-Oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.45	62
	141 1-(6-Oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-7,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-8-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.3	25
25	142 1-(4-Oxo-3,4,7,8,9,10-hexahidro-benzo[h]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.6	23
	143 1-(4-Oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	75
30	144 1-(1-Oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	42
35	145 1-(5,7-Dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.4	16
	146 1-(7-Isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.9	16
40	147 1-(7-tert-Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.4	11
	148 1-(4-Oxo-7-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.9	10
45	149 1-(7-Isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.4	9
	150 1-(7-Dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	24
50	151 1-(5-Dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.2	11
55	152 1-(7-Etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	6.8	38
	153 1-(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	22
60	154 1-(7-Hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	12
	155 1-(6-Metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	40
65			

ES 2 548 250 T3

	Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO
5	156	1-(4-Oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	19
	157	1-(6-Metanosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	17
10	158	1-(7-Cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	15
	159	1-(7-Cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	16
15	160	1-(7-Cloro-4-oxo-6-trifluorometanosulfonil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	13
	161	1-[4-Oxo-6-(pyrrolidine-1-sulfonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	17
20	162	1-[4-Oxo-6-(pyrrolidine-1-carbonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	15
	163	1-[6-(2,6-Dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	14
25	164	1-(6-Nitro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico	7.6	17
	165	1-(6-Benzoilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	19
30	166	1-[6-(2,6-Dimetil-benzoilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	11
35	167	1-(6-Acetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	26
	168	1-[4-Oxo-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	4
40	169	1-(6-Bencenosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	34
	170	1-(6-Metanosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	15
45	171	1-(6-Benzilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	34
	172	1-(6-Etilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	20
50	173	1-[6-(2-Metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	101
55	174	1-[6-(2-Cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	24
	175	1-[6-(2,6-Dimetil-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	97
60	176	1-[6-(2,6-Difluoro-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	26
	177	1-[6-(2-Ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	13
65				

ES 2 548 250 T3

Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO
5	178 1-[6-(3-Ciano-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	12
	179 1-[6-(3-Carbamoil-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	12
10	180 1-[6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.2	8
	181 1-[6-(2,6-Dicloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	118
15	182 1-[6-(3-Cloro-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	26
	183 1-[6-(4-metil-benzilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.8	89
20	184 1-(4-Oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.1	12
	185 1-[7-(2-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7	15
25	186 1-[7-(3-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	26
	187 1-[7-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.2	24
30	188 1-(4-Oxo-7-o-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.1	11
35	189 1-(4-Oxo-7- <i>m</i> -tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.3	25
	190 1-(4-Oxo-6- <i>m</i> -tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	91
40	191 1-(4-Oxo-6- <i>p</i> -tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	31
	192 1-[6-(2-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	87
45	193 1-[6-(3-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	141
	194 1-[6-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	62
50	195 1-[6-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	100
55	196 1-[6-(3-Fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.4	92
	197 1-[6-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	108
60	198 1-[6-(2-Metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.7	178
	199 1-[6-(3-Metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	119
65			

Ex.	Nombre Químico	Encima pIC50	% Celular Estimulación EPO
200	1-[6-(4-Metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.8	118
201	1-[4-Oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	78
202	1-[4-Oxo-6-(2-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.8	29
203	1-[6-(2-Etil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.5	77
204	1-[6-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.8	111
205	1-[4-Oxo-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	58
206	1-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-acido carboxílico;	7.6	13
207	1-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico; and	7.6	84
208	1-(7-Iodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-acido carboxílico.	6.9	20

Histología

Se evalúan diversos modelos animales para análisis histológico. En un ejemplo, se usó un estudio canino para evaluar el efecto del ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico cuando se administra por vía oral por sonda gástrica en una fase de aumento de dosis única (SDE), y entonces posteriormente hasta 5 días durante la fase de dosis repetida (RD). Los resultados de este análisis histológico se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla1.

Órgano	10mg/kg/dia-1001 (Hombre)	10mg/kg/dia-1501 (Mujer)
Pulmón	LNS	LNS
Corazón	LNS	LNS
Hígado	Inflamación leve, bilateral aguda multifocal; intestinum pélvica leve, deposición mineral pélvica (riñón derecho)	LNS
Riñón	Leve inflamación centro-lobular, aguda con necrosis individual de hepatocitos leve, inflamación portal aguda	Leve, inflamación centro-lobular aguda leve, inflamación portal aguda
Bazo	Leve EMH, con leve aumento de megacariocitos, pigmento marrón intra-macrófago Leve	Leve EMH, con leve aumento de megacariocitos, pigmento marrón intra-macrófago Leve
Estomago	LNS	LNS
Testis / Epidídimo	LNS	
Médula ósea	LNS	LNS

	45mg/kg/dia-2001 (Hombre)	45mg/kg/dia-2501 (Mujer)
5	Pulmón	LNS
	Corazón	LNS
10	Hígado	Inflamación multifocal leve bilateral aguda, múltiples quistes intersticios pélvicos con ligera inflamación intersticial y túbulos basófilos leves, la mineralización papilar renal
15	Riñón	Inflamación leve, aguda centro-lobular y necrosis leve, inflamación portal aguda y necrosis biliar leve hiperplasia de conductos portal multifocal trombosis tracto células leves, apoptóticas y picnóticos en sinusoides Leve, tracto postal dilatación linfática leve, las células de Kupffer pigmento marrón deposición
20	Bazo	Leves EMH leves, aumento megkaryocytes Leve pigmento marrón intra-macrófago
	Estomago	LNS
25	Testis / Epidídimo	LNS
	Médula ósea	LNS
LNS= Lesión No Significativa, EMH= hematopoyesis extramedular		

30 Aunque la invención se ha ilustrado por referencia a realizaciones a modo de ejemplo y preferidas, se entenderá que está previsto no limitar la invención a la anterior descripción detallada.

35

40

45

50

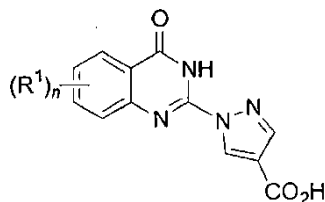
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

15 n es 0-3

15 R^1 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C_{1-4} , -alquinilo C_{1-4} , -alquenoilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $S(O)CF_3$, $-C(O)-R^c$, $-C(O)N-R^c$, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-S$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S-R^c$, $-S(O)-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2N-R^c$, $-O-R^c$, $-NR^aR^b$, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 1H-indol, bencilo, bifenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , benciloxi opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , -cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , -heterocicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^c , y dos grupos R^1 adyacentes pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

25 R^a y R^b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)-R^c$, $-C(O)NH-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d o anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d ; o R^a y R^b pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más O, S o N;

30 R^c es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -cicloalquilo C_{3-8} , -heterocicloalquilo C_{3-8} , bifenilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d , naftilo, indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d ;

35 R^d es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-CN$ o $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)NH_2$, $-O$ -fenilo y $-O$ -bencilo; y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

40 2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que R^1 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C_{1-4} , $-OCF_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-S$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S-R^c$, $-S(O)-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-O-R^c$, $-NR^aR^b$, benciloxi opcionalmente sustituido con R^d , fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , y -cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente contiene O, S o N, en el que dicho -cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con R^d .

45 3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que dos grupos R^1 adyacentes se unen para formar un anillo de 3-8 miembros aromático que opcionalmente contiene uno o más O, S o N.

50 4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que dos grupos R^1 adyacentes se unen para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más O, S o N.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1.

55 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 2.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 3.

60 8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que $-R^aR^b$ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, benzoílo, 2,6-dimetilbenzoílo, acetilo, $-C(O)NH$ -fenilo, bencenosulfonilo, metanosulfonilo, bencilo, 2-metilbencilo, 2-clorobencilo, 2,6-dimetilbencilo, 2,6-difluorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carbamoil-bencilo, 2,6-diclorobencilo, 3-clorobencilo y 4-metilbencilo.

65 9. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que R^a y R^b pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un N-metilpiperazin-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo y pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

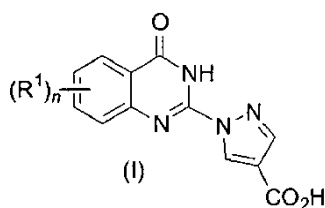
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^c es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en fenilo, ciclohexilo, 4-*terc*-butil-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 3,5-di-*terc*-butil-fenilo, 4-oxo-6-*m*-tolilo, 4-oxo-6-*o*-tolilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, naftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 4-cloro-fenilo, *p*-tolilo, indan-5-ilo, 2,3-dicloro-fenilo y piridin-3-ilo.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^d es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -H, cloro, flúor, bromo, yodo, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, -O-alquilo C₁₋₄, fenilo, -O-fenilo o -O-bencilo.
12. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, -NO₂, -OH, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃, -SCF₃, -S(O)CF₃, -SO₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), ciano, isopropoxi, isopropilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etinilo, 1-cloro-vinilo, 4-metil-piperazinilo, morfolin-4-ilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-carbonilo, piperidinilo, fenilo, bencilo, bifenilo, tolilo, fenoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilsulfanilo, 3,4-dimetoxi-fenilsulfanilo, 4-*terc*-butil-fenilsulfanilo, 7-piperidinilo, 2,6-dimetil-fenoxi, 3,4,5-trimetoxi-fenoxi, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo, indan-5-ilo, 3-clorofenoxi, 4-clorofenoxi, 2,3-dicloro-fenoxi, 3-metoxi-fenoxi, 4-fluorofenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 3,5-di-*terc*-butil-fenoxi, 3-metilfenoxi, 2,6-dicloro-fenoxi, 2,5-diclorofenoxi, 4-metoxifenoxi, piridin-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 3-metoxifenil-piperidinilo y bencenosulfonilo.
13. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(7-trifluorometil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6,7-dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(8-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(8-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(5,6,7-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-*terc*-butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-ciclohexil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(1-oxo-2,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-*f*]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-*terc*-Butil-fenilsulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenilsulfanil-1,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenilsulfanil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.
- ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(naftalen-1-ilo)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(3-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(3-metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(3-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(3,5-di-*terc*-butil-fenil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(4-oxo-6-*m*-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(4-oxo-6-*o*-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2,4-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(naftalen-2-ilo)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[4-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

- ácido 1-(4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-p-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-[7-cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-cloro-6-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-2-iloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-fluoro-6-(3-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-[7-fluoro-6-(indan-5-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-metil-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-metoxi-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(piridin-3-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 sal de tris(hidroximetil)aminometano del ácido 1-[4-oxo-7-(tetrahidro-piran-4-il)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-o-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bifenil-3-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-bencenosulfonil)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7,7-dimetil-4-oxo-3,7-dihidro-4H-8-oxa-1,3-díaza-antracén-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-fenoximetil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-etnil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(2-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-bencenosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 40 ácido 1-[7-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(7-bromo-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico];
 ácido (rac)-1-[7-cloro-6-[3-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 45 ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 50 ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 55 ácido 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 60 ácido 1-(6-ciclohexiloxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bencil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 65 ácido 1-[6-(1H-indol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

- ácido 1-(6-ciclohexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-8-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-8-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-8-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-(8-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(8-*terc*-butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-(6-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-*sec*-butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-etil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-(4-oxo-6-propil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5,7-dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-(7-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-bencil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-3,4,8,9-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclohepta[b]naftalen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-7,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-8-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8,9,10-hexahidro-benzo[h]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-*terc*-Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 40 ácido 1-(7-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 45 ácido 1-(7-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-metanosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 50 ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanosulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanosulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 55 ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzoilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-acetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 60 ácido 1-(6-bencenosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-metanosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bencilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-metil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 65 ácido 1-[6-(2-cloro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

- ácido 1-[6-(2,6-difluoro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-ciano-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-ciano-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-carbamoil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dicloro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-cloro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-metil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-[7-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-o-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-m-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-(4-oxo-6-m-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-p-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-[6-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-[6-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-etil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bencenosulfinil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-(6-bencenosulfonyl-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico; y
 ácido 1-(4-oxo-7-piperidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico; y sales farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz
 40 de compuesto que tiene actividad inhibidora de PHD de fórmula (I):



50 en la que:

- n es 0-3
 R^1 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C_{1-4} , -
 alquinilo C_{1-4} , -alquenoilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $S(O)CF_3$, $-C(O)-$
 55 R^c , $-C(O)N-R^c$, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-S$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S-R^c$, $-$
 $S(O)-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2N-R^c$, $-O-R^c$, $-NR^aR^b$, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 1H-indol,
 bencilo, bifenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , benciloxi opcionalmente sustituido
 con uno o más miembros R^d , fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más
 60 miembros R^d , -cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , -heterocicloalquilo C_{3-}
 8 opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^c , y dos grupos R^1 adyacentes pueden unirse para
 formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más O, S o
 N;
 R^a y R^b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)-$
 R^c , $-C(O)NH-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d , bencilo opcionalmente
 65 sustituido con R^d o anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d ; o R^a y R^b pueden
 tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterocicloalquilo

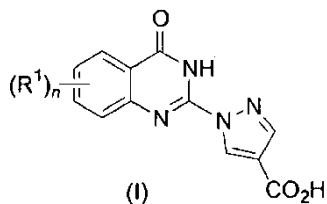
- monocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más O, S o N;
- R^c es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -cicloalquilo C₃₋₈, -heterocicloalquilo C₃₋₈, bifenilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d, bencilo opcionalmente sustituido con R^d, naftilo, indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d;
- 5 R^d es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -CN o -CF₃, -OCF₃, -O-alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -O-fenilo y -O-bencilo; y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:
- ácido 1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(7-trifluorometil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6,7-dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 1-(6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(8-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 ácido 1-(7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(8-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 25 ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(5,6,7-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
- ácido 1-(6-*terc*-butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 30 ácido 1-(4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-ciclohexil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(1-oxo-2,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-*fl*quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-fenilsulfanil)-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 35 ácido 1-[7-cloro-4-oxo-6-fenilsulfanil-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenilsulfanil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[4-oxo-6-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 40 ácido 1-[6-(3-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(3-metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(3-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 45 ácido 1-[6-(3,5-di-*terc*-butil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(4-oxo-6-m-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(4-oxo-6-o-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2,4-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 50 ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-metoxi-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[4-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 55 ácido 1-(4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(4-oxo-6-p-toliloxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[7-cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[7-cloro-6-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 60 ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[7-cloro-6-(naftalen-2-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 65 ácido 1-[7-cloro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[7-fluoro-6-(3-fluoro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

- ácido 1-[7-fluoro-6-(naftalen-1-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-fluoro-6-(indan-5-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-metil-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-[6-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-metoxi-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-[4-oxo-6-(piridin-3-iloxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 sal de tris(hidroximetil)aminometano del ácido 1-[4-oxo-7-(tetrahidro-piran-4-il)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-
 4-carboxílico;
 ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-o-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-(6-bifenil-3-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-bencenosulfonil)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7,7-dimetil-4-oxo-3,7-dihidro-4H-8-oxa-1,3-diaza-antracen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-fenoximetil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenoximetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-etinil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(1-cloro-vinil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-[7-(2-cloro-fenilsulfanil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-bencenosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-cloro-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-[6-(7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido (rac)-1-[7-cloro-6-[3-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3,4-dimetil-fenoxi)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-metil-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 40 ácido 1-[7-fluoro-4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenoxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(bifenil-3-iloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 45 ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dicloro-fenoxi)-5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-ciclohexiloxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 50 ácido 1-(6-bencil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(1H-indol-6-il)-6-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 55 ácido 1-(6-ciclohexil-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-8-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-8-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-8-fenilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(8-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 60 ácido 1-(8-*terc*-butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-8-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 65 ácido 1-(6-*sec*-butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

- ácido 1-(6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bromo-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-etil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-propil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-(5,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5,7-dicloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-(7-bencil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-3,4,8,9-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclohepta[b]naftalen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(8-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1,4-dioxa-5,7-diaza-fenantren-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-(6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-7,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-8-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-3,4,7,8,9,10-hexahidro-benzo[h]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-benzo[g]quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(1-oxo-1,2,7,8,9,10-hexahidro-benzo[f]quinazolin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-(7-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-*terc*-Butil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-trifluorometoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-(5-dimetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-hidroxil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-(4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-metanosulfonil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-cloro-6-metilsulfanil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometilsulfanil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-cloro-4-oxo-6-trifluorometanosulfonil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 40 ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-nitro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
 ácido 1-(6-benzoilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 45 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-benzoilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-acetilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bencenosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-metanosulfonilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 50 ácido 1-(6-bencilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-etilamino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-metil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-cloro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,6-dimetil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 55 ácido 1-[6-(2,6-difluoro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-ciano-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-ciano-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-carbamoil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 60 ácido 1-[6-(2,6-dicloro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-cloro-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-metil-bencilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 65 ácido 1-[7-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

- ácido 1-(4-oxo-7-o-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-7-m-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-m-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(4-oxo-6-p-tolil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-[6-(2-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-cloro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-[6-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(2-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2-etil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[4-oxo-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-[6-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(7-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bencenosulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-bencenosulfonil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-(4-oxo-7-piperidin-1-il-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y sales farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

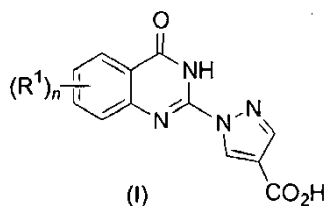
16. Un compuesto que tiene actividad inhibidora de PHD de fórmula (I), para su uso en un método para el
 tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en anemia, hipoxia, isquemia, enfermedad vascular
 30 periférica, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, diabetes, obesidad, enfermedad inflamatoria del intestino,
 colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, heridas, infección, quemaduras y fractura de huesos:



- 40 en la que:
 n es 0-3
 R^1 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C_{1-4} , -
 alquinilo C_{1-4} , -alquenoilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $S(O)CF_3$, $-C(O)-$
 45 R^c , $-C(O)N-R^c$, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-S$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S-R^c$, $-$
 $S(O)-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2N-R^c$, $-O-R^c$, $-NR^aR^b$, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 1H-indol,
 bencilo, bifenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , benciloxi opcionalmente sustituido
 con uno o más miembros R^d , fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más
 50 miembros R^d , -cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , -heterocicloalquilo C_{3-8}
 opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^c , y dos grupos R^1 adyacentes pueden unirse para
 formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;
 R^a y R^b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)-$
 R^c , $-C(O)NH-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d , bencilo opcionalmente
 55 sustituido con R^d o anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d ; o R^a y R^b pueden
 tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterocicloalquilo
 monocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más O, S o N;
 R^c es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -cicloalquilo C_{3-8} , -
 heterocicloalquilo C_{3-8} , bifenilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , bencilo
 60 opcionalmente sustituido con R^d , naftilo, indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo y piridilo opcionalmente sustituido
 con uno o más miembros R^d ;
 R^d es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -alquilo C_{1-4} ,
 $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-CN$ o $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)NH_2$, $-O$ -fenilo y $-O$ -bencilo;
 y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. Un compuesto que tiene actividad inhibidora de PHD de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un

trastorno hipóxico:



en la que:

15 n es 0-3

R^1 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C_{1-4} , -alquinilo C_{1-4} , -alqueno C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $S(O)CF_3$, $-C(O)-R^c$, $-C(O)N-R^c$, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-S$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S-R^c$, $-S(O)-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2N-R^c$, $-O-R^c$, $-NR^aR^b$, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 1H-indol, bencilo, bifenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , benciloxi opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , -cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , -heterocicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^c , y dos grupos R^1 adyacentes pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

25 R^a y R^b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)-R^c$, $-C(O)NH-R^c$, $-SO_2-R^c$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d o anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d ; o R^a y R^b pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más O, S o N;

30 R^c es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -cicloalquilo C_{3-8} , -heterocicloalquilo C_{3-8} , bifenilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d , naftilo, indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o más miembros R^d ;

35 R^d es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-CN$ o $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)NH_2$, $-O$ -fenilo y $-O$ -bencilo; y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

18. El compuesto que tiene actividad inhibidora de PHD de fórmula (I) según la reivindicación 17, en el que dicho trastorno hipóxico está seleccionado del grupo que consiste en anemia, isquemia, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y enfermedad de las arterias coronarias.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar diabetes.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento de heridas.

21. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar un trastorno metabólico.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que dicho trastorno metabólico es obesidad o diabetes.