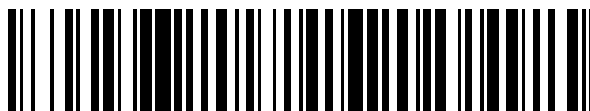


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 152**

51 Int. Cl.:

C07D 215/22 (2006.01)
C07D 215/227 (2006.01)
C07C 229/56 (2006.01)
C07C 229/62 (2006.01)
C07C 237/30 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07C 255/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2012 PCT/EP2012/068786**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13045400**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2012 E 12761636 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2760841**

54 Título: **Derivados de pirazolquinolinona, su preparación y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

26.09.2011 EP 11306217

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2017

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BENAZET, ALEXANDRE;
DUCLOS, OLIVIER;
GUILLO, NATHALIE;
LASSALLE, GILBERT;
MACARY, KARIM y
VIN, VALÉRIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 605 152 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolquinolinona, su preparación y su uso terapéutico

La presente invención se refiere a derivados de pirazoloquinolinona y a su uso terapéutico.

5 Los compuestos descritos en lo sucesivo son inhibidores reversibles y selectivos de metionina aminopeptidasa de tipo 2 (MetAP2).

La MetAP2 es una metaloproteasa basada en citosol ubicua implicada en el catabolismo de polipéptidos.

10 La MetAP2 cataliza la escisión de residuos de metionina situados en el extremo N-terminal de proteínas recién sintetizadas por la célula (Bradshaw R.A. et al., TIBS, 1998, 23, 263-267). La escisión de los residuos de metionina N-terminales es un paso importante en la maduración de muchas proteínas y polipéptidos. Permite que la célula continúe las modificaciones post-traduccionales (miristoilación, palmitoilación, etc.), y luego degrade estas mismas proteínas. No obstante, la MetAP2 puede escindir solamente este residuo a condición de que el segundo residuo sea de tamaño más pequeño y no esté cargado.

15 La MetAP2 está activa cuando el sitio activo contiene dos átomos de metales divalentes tales como Co(II) o Mn(II) (Li X., Chang Y.H., Biochem. Biophys. Res. Commun. 227, 1996, 152-159). Asimismo, los estudios han hecho posible establecer que muy probablemente la MetAP2 humana utiliza manganeso como ión metálico fisiológico (Wang J. et al., Biochemistry 2003, 42, 5035-5042).

20 Otra función de la MetAP2 es la combinación con un factor de traducción de proteínas, eIF2 (factor de iniciación eucariótico 2), previniendo así su fosforilación (Datta et al., 1988; Li y Chang, 1996). Se ha demostrado que la fosforilación de eIF2 produce la inhibición de toda la síntesis de proteínas en células eucarióticas. Al unirse a eIF2, la MetAP2 protege el sitio de fosforilación (Datta, 2000; Kimball, 1999; Pestova et al., 2001). No obstante, los inhibidores de la actividad de MetAP2 no afectan la capacidad de la MetAP2 de bloquear la fosforilación de eIF2 (Griffith, 1997), lo que indica que las dos funciones son independientes.

25 Existe una isoforma de MetAP2: MetAP1. Estas dos isoformas se distinguen por la presencia de un dominio helicoidal adicional de aproximadamente 60 residuos dentro del dominio C-terminal de MetAP2. Las eucariotas poseen las dos formas. Una mutación de las dos formas es letal para la célula eucariótica. Este resultado resalta el interés en identificar inhibidores que sean selectivos hacia MetAP2. Por otra parte, cuando se muta solamente una isoforma, se observa reducción del crecimiento (Li X. y Chang Y.H., Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92, 12357-12361). Estos resultados confirman que la función de la metionina aminopeptidasa (MAP) es esencial para el crecimiento celular, y esta actividad no puede depender de una ruta independiente de las MetAP.

30 También existen dos tipos de inhibidores de MetAP2: los inhibidores reversibles y los inhibidores irreversibles. Ciertos inhibidores irreversibles son fumagilina, TNP-470 y ovalicina. A nivel molecular, TNP-470, al igual que fumagilina y ovalicina, se une covalente e irreversiblemente a MetAP2 (Griffith E.C. et al., Chem. Biol. 1997, 4, 461-471).

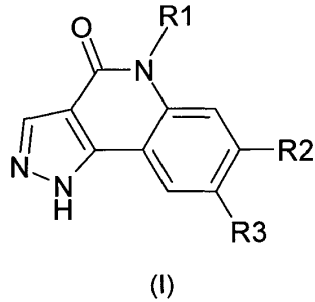
35 Se ha identificado que la MetAP2 es la diana de una familia de agentes anti-angiogénicos derivados de fumagilina, descritos como potentes inhibidores irreversibles de MetAP2. La conexión causal entre la inhibición de MetAP2 y la inhibición resultante de la proliferación de células endoteliales y de neovascularización está claramente establecida (Griffith E.C. et al., Chem. Biol. 1998, 95, 15183-15188).

40 A nivel celular, las proteínas diana de MetAP2 aún en la actualidad apenas se conocen. Una de ellas es gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. Se ha observado un defecto en la síntesis de esta enzima durante el tratamiento de células endoteliales con TNP-470. Estudios recientes sustentan la hipótesis de que la actividad anti-MetAP2 de TNP-470 es la fuente de su actividad anti-angiogénica.

45 Se ha demostrado que los inhibidores irreversibles de MetAP2 cumplen una función en el tratamiento de fibrosis pulmonar y hepática. La fibrosis es la formación anormal de tejido cicatricial que le sigue a una lesión del tejido y conduce a un deterioro crónico y progresivo de los órganos afectados, lo cual puede provocar disfunción grave del órgano afectado. Pueden existir muchas causas de fibrosis, pero en la mayor parte de los casos se desconoce la causa de la afección y las lesiones son difíciles de detectar. Se desarrollan agregados de fibroblastos y miofibroblastos activados, que constituyen el comienzo de numerosos focos fibróticos. Una vez formadas las lesiones, éstas son irreversibles y no pueden eliminarse. Los tratamientos se dirigen, por lo tanto, a demorar la evolución del padecimiento y a mejorar los síntomas. En este contexto, los inhibidores irreversibles de MetAP2 han demostrado, en modelos in vivo, una reducción de la fibrosis pulmonar y hepática. Sin embargo, se ha demostrado la toxicidad sustancial de estos inhibidores irreversibles (Kruger E.A., Exp. Opinion Invest. Drugs, 2000; Satchi-Fainaro R. et al., Nature Medicine, 2004).

DE 10 2008 027574 describe inhibidores MetAP-2, que son derivados de pirrolidina que comprende un resto purina.

En lo sucesivo se describen compuestos correspondientes a la fórmula (I)



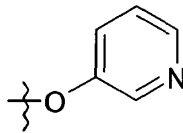
en la que:

R1 representa:

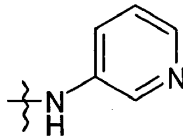
- 5
- -alquilo (C1-C4)
 - -haloalquilo (C1-C4)

R2 representa:

- un grupo:



- 10
- un grupo:



- un grupo: -A -X

R3 representa:

- 15
- -H
 - halógeno
 - -alquilo (C1-C6)
 - un grupo ciano
 - -CO₂H
 - -CONH₂

20 A representa:

- un grupo arilo o heteroarilo

X está ausente o representa:

- 25
- halógeno
 - un grupo ciano
 - un grupo oxo
 - -(CH₂)_nOH

- -haloalquilo (C1-C6)
- -alquilo (C1-C6)
- -alcoxi (C1-C6)
- -CHOH-arilo
- 5 • heterociclo
- heteroarilo
- -alquil (C1-C6)-heterociclo
- -alquil (C1-C6)-heteroarilo
- -alquil (C1-C6)-COORa
- 10 • -alquil (C1-C6)-NRaRb
- -heteroaril-(CH₂)_n-NRaRb
- -(CH₂)_n-NRa-C(O)-Rb
- -NRaRb
- -NRa-(CH₂)_n-O-Rb
- 15 • -NRa-heterociclo
- -NRa-arilo
- -NRa-C(O)-(CH₂)_n-NRaRb
- -NRaC(O)-alquilo (C1-C6)
- -NRa-C(O)-alquil (C1-C6)-arilo
- 20 • -NRa-C(O)-(CH₂)_n-O-Rb
- -NRa-SO₂-(CH₂)_n-arilo
- -NRa-SO₂-(CH₂)_n-NRaRb
- -NRa-SO₂-Rb
- -NRa-SO₂-aril-O-arilo
- 25 • -NRa-SO₂-aril-(CH₂)_n-NRb-C(O)-Rb
- -COORa
- -CONRaRb
- -C(O)-NRa-(CH₂)_n-O-Rb
- -C(O)-NRa-aril-C(O)-NRaRb
- 30 • -C(O)-NRa-(CH₂)_n-NRaRb
- -C(O)-NRa-(CH₂)_n-heteroarilo
- -O-(CH₂)_n-NRaRb
- -O-heterociclo
- -CO-heterociclo

- -CO-heteroarilo
- -SO₂NRaRb
- -SO₂-heterociclo

Ra y Rb representan, independientemente:

- 5
- -H
 - -alquilo (C1-C6)

n representa 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros.

- 10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en la forma de tautómeros.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en la forma de bases o salificados con ácidos o bases, especialmente ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

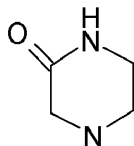
Estas sales ventajosamente son preparadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero existen también sales de otros ácidos que son útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (I).

- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden también existir en la forma de hidratos, es decir, en la forma de asociaciones o combinaciones con una o más moléculas de agua.

En el contexto de la presente invención y a menos que se mencione algo distinto en el texto, se aplican las siguientes definiciones:

- un átomo de halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;
 - 20 • un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico. El grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos alcoxi. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc;
 - un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es como se definió previamente; un ejemplo que se mencionará es metoxi;
 - 25 • un grupo haloalquilo: un grupo alquilo tal como se definió anteriormente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, como se definió previamente. Los ejemplos que se han de mencionar son grupos trifluorometilo, trifluoroetilo, etc;
 - un grupo ciano: un grupo CN;
 - un grupo oxo: un radical que contiene un átomo de oxígeno de doble enlace en la forma =O; este grupo
- 30 puede sustituir un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico

como en el siguiente ejemplo:



- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono, estando este grupo posiblemente condensado con un heterociclo tal como morfolina (compuesto 56). Un ejemplo de un grupo
- 35 arilo que puede mencionarse es el grupo fenilo; el grupo arilo puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), NRaRb, OH, C(O)-alquilo (C1-C6) u oxo;
- un grupo heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono y que comprende entre 1 y 5 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede comprender un grupo N-óxido. Los ejemplos de grupos heteroarilo que se pueden mencionar incluyen grupos
- 40 piridina, 2-piridilo, 4-piridilo, 3-piridilo, pirazol, tiofeno, indol, pirimidina, imidazol, furan, indazol, tetrazol, benzoxazina, oxazol, quinolina, triazol y oxadiazol; el grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), NRaRb, OH, C(O)-alquilo (C1-C6) u oxo;

- 5 • un heterociclo: un grupo alquilo cíclico opcionalmente con puente que comprende entre 4 y 9 átomos que forman este anillo, 1 o 2 de los cuales son heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre. Se hace especial mención a grupos pirrolidina, piperazina, piperidina, morfolina, oxazepan, diazepan y azetidina; el grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), NRaRb, OH, C(O)-alquilo (C1-C6) u oxo.
- Se puede mencionar a un primer grupo de compuestos de fórmula (I) en la que R3 representa H o un átomo de halógeno, más particularmente cloro, donde la definición de los otros sustituyentes permanece inalterada.
- Otro grupo de compuestos está formado por los compuestos de fórmula (I) en la que R1 representa un grupo alquilo (C1-C4), más particularmente un grupo etilo o un grupo haloalquilo (C1-C4), más particularmente un grupo trifluoroetilo, donde la definición de los otros sustituyentes permanece inalterada.
- 10 Otro grupo de compuestos está formado por los compuestos de fórmula (I) en los que R2 representa un grupo: -A-X donde A representa un grupo arilo o heteroarilo y X está ausente o representa un heterociclo, NRaRb, alquilo (C1-C6), un halógeno, más particularmente cloro o flúor, un grupo ciano, NRa-SO2-Rb o CO-heterocíclico; la definición de los otros sustituyentes permanece inalterada.
- 15 Las combinaciones de los grupos de compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I) también forman realizaciones.
- Otro grupo de compuestos está formado por los compuestos de fórmula (I) con la excepción de los siguientes compuestos:
- compuesto 2: 7-(2-aminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 20 • compuesto 12: 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 14: 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 16: 7-(2-morfolin-4-ilmetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 19: 7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 23: 7-(4-dietilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 25 • compuesto 30: 7-[4-(piperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 32: 7-(4-dimetilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 42: 7-(2-{5-[(propan-2-ilamino)metil]furan-2-il}fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 66: 7-[6-(piperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 30 • compuesto 68: 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 70: 7-[2-(piperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 83: 7-[6-(morfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 95: 7-(6-aminopirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 35 • compuesto 113: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de isopropilo;
 - compuesto 114: {2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}amida de ácido ciclopropanocarboxílico;
 - compuesto 115: 7-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 40 • compuesto 116: 7-(4-ciclopentilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 117: 7-(4-ciclohexilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 118: 7-(2-propilaminometilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 119: 2-metoxi-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}acetamida;
- compuesto 120: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}isobutiramida;
- 5 • compuesto 121: N-{4-metil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}propionamida;
- compuesto 123: 7-[4-metil-2-(piperidin-4-iloxi)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 124: 7-[2-(1,4-diazepan-1-ilmetil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 125: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de etilo;
- compuesto 126: 7-(2-aminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 127: 7-(2-piperazin-1-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 172: 7-[2-(morfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 174: 7-(2-ciclopropilaminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 178: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]nicotinoato de metilo;
- compuesto 181: 7-[2-(4-fluorofenilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 196: 8-cloro-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 204: ácido 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoico;
- 20 • compuesto 209: 7-{2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 210: 7-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 212: N-(3-dimetilaminopropil)-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- compuesto 214: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]-N-[2-(pirid-4-il)etil]benzamida;
- compuesto 218: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]-N-(pirid-3-ilmetil)benzamida;
- 30 • compuesto 219: N-etil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]-N-(pirid-4-ilmetil)benzamida;
- compuesto 223: N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida;
- compuesto 224: 3-dimetilamino-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H,4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}propionamida;
- 35 • compuesto 225: 4-(dimetilamino)-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}butanamida;
- compuesto 230: 2-(3-clorofenil)-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida;
- 40 • compuesto 231: 2-(2,4-diclorofenil)-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida;

- compuesto 232: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida;
- compuesto 233: 2-(dimetilamino)-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}etanosulfonamida;
- 5 • compuesto 234: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}-1-fenilmetanosulfonamida;
- compuesto 235: 3-cloro-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}bencenosulfonamida;
- 10 • compuesto 236: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}metanosulfonamida;
- compuesto 237: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-1-fenilmetanosulfonamida;
- compuesto 238: 3-cloro-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}bencenosulfonamida;
- 15 • compuesto 240: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-2-fenoxibencenosulfonamida.

Se puede hacer mención especialmente de los siguientes compuestos:

- compuesto 1: 7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 2: 7-(2-aminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 3: 7-(2-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 4: 5-etil-7-pirid-2-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 5: 5-etil-7-(4-fluorofenil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 6: 7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 7: 5-etil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 8: 7-(2-dimetilaminofenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 9: N-(3-dimetilaminopropil)-4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 10: 5-etil-7-(4-piperazin-1-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 11: 5-etil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 12: 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 13: N-(2-dimetilaminoetil)-4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 14: 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 15: 7-[4-(1-dimetilaminoetil)fenil]-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 16: 7-(2-morfolin-4-ilmetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 17: 5-etil-7-(2-morfolin-4-ilmetilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 18: 5-etil-7-[4-(piperazina-1-carbonil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 19: 7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 20: 5-etil-7-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 21: 5-etil-7-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 22: 5-etil-7-[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 23: 7-(4-dietilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 24: 7-(4-amino-2-metilfenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 25: 7-(4-morfolin-4-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 26: 5-etil-7-(4-morfolin-4-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 27: 5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida;
- compuesto 28: 5-etil-7-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 29: 7-[3-cloro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil]-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 30: 7-[4-(piperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 31: 5-etil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 32: 7-(4-dimetilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 33: 2-cloro-4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 34: 5-etil-7-(1H-indazol-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 35: N-etil-3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- 15 • compuesto 36: 5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-2-fluoro-benzamida;
- compuesto 37: N-(2-dimetilaminoetil)-3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 38: N-[4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)bencil]acetamida;
- compuesto 39: 3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-N-(2-metoxietil)benzamida;
- compuesto 40: 7-(3-hidroxifenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 41: 7-(2-cloro-3-fluoropirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 42: 7-(2-{5-[(propan-2-ilamino)metil]furan-2-il}fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 43: N-[2-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)fenil]metanosulfonamida;
- compuesto 44: 7-(2-aminofenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 45: 5-etil-7-(3-morfolin-4-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 46: N-[2-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)fenil]acetamida;
- compuesto 47: 5-etil-7-(2-hidroxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 48: 5-etil-7-[4-(morfolina-4-sulfonyl)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 49: 7-(2-hidroximetil-4-metoxifenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 50: 5-etil-7-(3-pirazol-1-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 51: 5-etil-7-(1H-indol-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 52: 5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-tiofeno-2-carbonitrilo;
- compuesto 53: 7-(3-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 54: 5-etil-7-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 55: 3-amino-4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de metilo;
- compuesto 56: 5-etil-7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 57: 7-(2,5-dicloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 58: 7-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 59: N-(3-dimetilaminopropil)-3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 60: 5-etil-7-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 61: 5-etil-7-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 62: 7-(4-aminometilfenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 63: 5-etil-7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 64: 7-(2-dimetilaminometilfenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 65: ácido 4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzoico;
- compuesto 66: 7-[6-(piperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 67: 5-etil-7-[6-(piperazin-1-il)pirid-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 68: 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 69: 5-etil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 70: 7-[2-(piperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 71: 5-etil-7-(2-piperazin-1-ilpirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 72: 7-(2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 73: 5-etil-7-(2-metilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 74: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 75: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 76: 7-(2-cloropirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 77: 7-(2-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 78: 5-etil-7-(2-fluoropirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 79: 7-(6-cloro-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 80: 7-(2-metoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 81: 5-etil-7-(2-metoxipirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 82: 7-(6-cloro-4-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 83: 7-[6-(morfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 84: 7-[6-(3-dimetilaminopropoxi)pirid-3-il]-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 85: 5-etil-7-quinolin-8-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 86: 7-(6-cloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 87: 5-etil-7-quinolin-6-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 88: 7-(6-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 89: 7-(6-cloro-5-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 90: 5-etil-7-(3-fluoropirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 91: 7-(3-cloropirid-4-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 92: 5-etil-7-(6-fluoro-5-metilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 93: 7-(2-etoxipirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 94: 5-etil-7-(5-metoxipirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 95: 7-(6-aminopirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 96: 5-etil-7-pirid-3-il-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 97: 7-(2-cloro-6-isopropilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 98: 7-(5-cloro-2-metoxipirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 99: 7-(pirid-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 100: 5-etil-7-(pirid-3-iloxi)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 101: 7-(pirid-3-ilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 102: 5-(2,2-difluoroetil)-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 103: 5-ciclopropilmetil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 104: 5-propil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 105: 5-(2,2-difluorociclopropilmetil)-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 106: 5-(2-fluoroetil)-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 107: 5-isopropil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 108: 5-ciclopropil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 109: 8-fluoro-7-pirid-2-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 110: 7-(2-cloropirid-3-il)-8-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 111: 7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 112: 7-[2-(dimetilamino)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 113: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de isopropilo;
- compuesto 114: {2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}amida de ácido ciclopropanocarboxílico;
- 30 • compuesto 115: 7-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 116: 7-(4-ciclopropilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 117: 7-(4-ciclohexilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 118: 7-(2-propilaminometilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 119: 2-metoxi-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}acetamida;
- compuesto 120: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}isobutiramida;
- 5 • compuesto 121: N-{4-metil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}propionamida;
- compuesto 122: N-isopropil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- compuesto 123: 7-[4-metil-2-(piperidin-4-iloxi)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 124: 7-[2-(1,4-diazepan-1-ilmetil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 125: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de etilo;
- compuesto 126: 7-(2-aminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 127: 7-(2-piperazin-1-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 128: 7-(6-metoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 129: 7-(5-cloro-2-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 130: N-{5-metil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida;
- compuesto 131: 7-[2-(2-hidroxi-etil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 132: 7-(2-amino-5-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 133: 7-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 134: N-isopropil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]bencenosulfonamida;
- compuesto 135: 7-(2-fluoro-5-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 136: N,N-dietil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]bencenosulfonamida;
- compuesto 137: 7-(6-amino-4-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 138: 7-(6-metoxi-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 139: 7-(5-metil-6-[1,2,4]triazol-4-ilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 140: 7-(4-metil-6-[1,2,4]triazol-4-ilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 141: 7-[6-(morfolina-4-carbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 142: 7-(6-amino-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 143: 7-(4-etilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 144: {2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}acetato de metilo;
- compuesto 145: 7-(4-metoxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 146: 7-(4-propilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 147: N-{6-metil-5-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}propionamida;
- compuesto 148: 7-(2-oxazol-5-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 149: 7-(4-dimetilamino-2-metoxipirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 150: 7-[2-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 151: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]bencil}acetamida;
- compuesto 152: 7-[5-(hidroxifenilmetil)pirid-2-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 153: 6-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carbonitrilo;
- compuesto 154: 7-(6-hidroximetilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 155: 7-[3-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 156: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de metilo
- compuesto 157: 7-(5-hidroximetilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 158: 7-(2-metoxipirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 159: 7-(2-[1,2,4]triazol-1-ilmetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 160: 7-(4-fenilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 161: 7-(6-metoxi-4-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 162: 7-(4-isopropilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 163: 7-(6-fluoropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 164: 6-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxilato de metilo;
- compuesto 165: 7-(5-fluoropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 166: 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 167: 7-(3-aminopirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 168: 7-(2,6-dimetilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 169: 7-(3-cloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 170: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxilato de metilo;
- 30 • compuesto 171: 7-(6-metilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 172: 7-[2-(morfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 173: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(2-trifluorometilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 174: 7-(2-ciclopropilaminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 175: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(3-trifluorometilpirid-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 176: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carbonitrilo;
- compuesto 177: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-3-carbonitrilo;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 178: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]nicotinato de metilo;
- compuesto 179: 7-(2-propoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 180: 7-(3-hidroxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 181: 7-[2-(4-fluorofenilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 182: 7-(2-metilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 183: 7-(2-etoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 184: 7-(2-isopropoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 185: 7-(5-cloro-2-metoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 186: 7-(2-metilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 187: 7-(4-metilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 188: 7-(6-morfolin-4-ilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 189: 7-(4-metilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 190: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(6-trifluorometilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 191: 7-(6-metoxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 192: 7-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 193: 7-(3,5-dicloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 194: 8-cloro-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 195: 8-bromo-7-pirid-2-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 196: 8-cloro-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 197: 8-bromo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 198: 8-cloro-5-etil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 199: 8-cloro-7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 200: 8-metil-7-pirid-2-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 201: 4-oxo-7-pirid-4-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H,4H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo;
- compuesto 202: ácido 4-oxo-7-pirid-4-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H,4H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carboxílico;
- compuesto 203: ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico;
- 30 • compuesto 204: ácido 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoico;
- compuesto 205: 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carboxamida;
- compuesto 206: 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 207: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- 35 • compuesto 208: N-(2-dimetilaminoetil)-N-etil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;

- compuesto 209: 7-{2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 210: 7-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 211: N-(3-carbamoilfenil)-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- compuesto 212: N-(3-dimetilaminopropil)-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- 10 • compuesto 213: N,N-dimetil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- compuesto 214: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]-N-[2-(pirid-4-il)etil]benzamida;
- compuesto 215: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- 15 • compuesto 216: 7-[2-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 217: N-metil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- 20 • compuesto 218: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]-N-(pirid-3-ilmetil)benzamida;
- compuesto 219: N-etil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]-N-(pirid-4-ilmetil)benzamida;
- compuesto 220: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- 25 • compuesto 221: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- compuesto 222: 7-[2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 223: N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida;
- compuesto 224: 3-dimetilamino-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H,4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}propionamida;
- 30 • compuesto 225: 4-(dimetilamino)-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}butanamida;
- compuesto 226: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida;
- 35 • compuesto 227: N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}ciclopropanocarboxamida;
- compuesto 228: 2-metoxi-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-2-fenilacetamida;
- compuesto 229: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-2-fenilpropionamida;
- 40 • compuesto 230: 2-(3-clorofenil)-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida;
- compuesto 231: 2-(2,4-diclorofenil)-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida;

- compuesto 232: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida;
- compuesto 233: 2-(dimetilamino)-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}etanosulfonamida;
- 5 • compuesto 234: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}-1-fenilmetanosulfonamida;
- compuesto 235: 3-cloro-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}bencenosulfonamida;
- 10 • compuesto 236: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}metanosulfonamida;
- compuesto 237: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-1-fenilmetanosulfonamida;
- compuesto 238: 3-cloro-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}bencenosulfonamida;
- 15 • compuesto 239: N-(4-metoxi-3-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-ilsulfamoi}bencil)acetamida;
- compuesto 240: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-2-fenoxibencenosulfonamida;
- 20 • compuesto 241: N-metil-N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida;
- compuesto 242: N-metil-N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}ciclopropanocarboxamida;
- compuesto 243: 7-[2-(metilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 244: 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 245: 7-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 246: 7-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 247: 7-[2-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 248: 7-[2-(dimetilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 249: 7-[2-[etil(metil)amino]pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 250: 7-[2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 251: 7-[2-(pirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 252: 7-[2-(1,4-oxazepan-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 40 • compuesto 253: 7-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 254: 7-[2-(azetidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 255: 7-[2-[(2-metoxietil)metilamino]pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 256: 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 257: 7-[2-(dietilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 258: 7-[2-(ciclobutilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 259: 7-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 260: 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 261: 7-(2-ciclohexilaminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 262: 7-[2-(isopropilmetilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 263: 7-(2-ciclopentilaminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 264: 7-(6-pirrolidin-1-ilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 265: 7-[6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)pirid-2-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 266: 7-[2-(ciclohexil(metil)amino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 267: 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 268: 7-[3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 269: 7-[2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 270: 7-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 271: 7-[2-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 272: 7-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 273: 7-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 274: 7-(2-hidroxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 275: 7-(1-oxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 276: 7-(1-oxipirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 en la forma de la base o de una sal de adición de ácidos, y también en la forma de hidrato.
Se puede hacer mención especialmente de los siguientes compuestos:
- compuesto 1: 7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 3: 7-(2-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 4: 5-etil-7-pirid-2-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona
- 40 • compuesto 5: 5-etil-7-(4-fluorofenil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 6: 7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 7: 5-etil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 8: 7-(2-dimetilaminofenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 9: N-(3-dimetilaminopropil)-4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- 5 • compuesto 10: 5-etil-7-(4-piperazin-1-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 11: 5-etil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 13: N-(2-dimetilaminoetil)-4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 15: 7-[4-(1-dimetilaminoetil)fenil]-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 17: 5-etil-7-(2-morfolin-4-ilmetilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 18: 5-etil-7-[4-(piperazina-1-carbonil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 20: 5-etil-7-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 21: 5-etil-7-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 22: 5-etil-7-[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 24: 7-(4-amino-2-metilfenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 25: 7-(4-morfolin-4-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 26: 5-etil-7-(4-morfolin-4-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 27: 5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida;
- compuesto 28: 5-etil-7-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 29: 7-[3-cloro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil]-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 31: 5-etil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 33: 2-cloro-4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 34: 5-etil-7-(1H-indazol-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 35: N-etil-3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 36: 5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-2-fluoro-benzamida;
- 25 • compuesto 37: N-(2-dimetilaminoetil)-3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 38: N-[4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)bencil]acetamida;
- compuesto 39: 3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-N-(2-metoxietil)benzamida;
- compuesto 40: 7-(3-hidroxifenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 41: 7-(2-cloro-3-fluoropirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 43: N-[2-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)fenil]metanosulfonamida;
- compuesto 44: 7-(2-aminofenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 45: 5-etil-7-(3-morfolin-4-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 46: N-[2-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)fenil]acetamida;
- compuesto 47: 5-etil-7-(2-hidroxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 48: 5-etil-7-[4-(morfolina-4-sulfonil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 49: 7-(2-hidroximetil-4-metoxifenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 50: 5-etil-7-(3-pirazol-1-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 51: 5-etil-7-(1H-indol-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 52: 5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-tiofeno-2-carbonitrilo;
- compuesto 53: 7-(3-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 54: 5-etil-7-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 55: 3-amino-4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de metilo;
- 10 • compuesto 56: 5-etil-7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 57: 7-(2,5-dicloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 58: 7-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 59: N-(3-dimetilaminopropil)-3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- 15 • compuesto 60: 5-etil-7-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 61: 5-etil-7-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 62: 7-(4-aminometilfenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 63: 5-etil-7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 64: 7-(2-dimetilaminometilfenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 65: ácido 4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzoico;
- compuesto 67: 5-etil-7-[6-(piperazin-1-il)pirid-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 69: 5-etil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 71: 5-etil-7-(2-piperazin-1-ilpirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 72: 7-(2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 73: 5-etil-7-(2-metilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 74: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 75: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 76: 7-(2-cloropirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 77: 7-(2-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 78: 5-etil-7-(2-fluoropirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 79: 7-(6-cloro-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 80: 7-(2-metoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 81: 5-etil-7-(2-metoxipirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 82: 7-(6-cloro-4-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 84: 7-[6-(3-dimetilaminopropoxi)pirid-3-il]-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 85: 5-etil-7-quinolin-8-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 86: 7-(6-cloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 87: 5-etil-7-quinolin-6-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 88: 7-(6-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 89: 7-(6-cloro-5-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 90: 5-etil-7-(3-fluoropirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 91: 7-(3-cloropirid-4-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 92: 5-etil-7-(6-fluoro-5-metilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 93: 7-(2-etoxipirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 94: 5-etil-7-(5-metoxipirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 96: 5-etil-7-pirid-3-il-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 97: 7-(2-cloro-6-isopropilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 98: 7-(5-cloro-2-metoxipirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 99: 7-(pirid-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 100: 5-etil-7-(pirid-3-iloxi)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 101: 7-(pirid-3-ilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 102: 5-(2,2-difluoroetil)-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 103: 5-ciclopropilmetil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 104: 5-propil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 105: 5-(2,2-difluorociclopropilmetil)-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 106: 5-(2-fluoroetil)-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 107: 5-isopropil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 108: 5-ciclopropil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 109: 8-fluoro-7-pirid-2-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 110: 7-(2-cloropirid-3-il)-8-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 111: 7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 112: 7-[2-(dimetilamino)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 122: N-isopropil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- compuesto 128: 7-(6-metoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 129: 7-(5-cloro-2-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 130: N-{5-metil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida;
- compuesto 131: 7-[2-(2-hidroxi-etil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 132: 7-(2-amino-5-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 133: 7-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 134: N-isopropil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]bencenosulfonamida;
- compuesto 135: 7-(2-fluoro-5-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 136: N,N-dietil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]bencenosulfonamida;
- compuesto 137: 7-(6-amino-4-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 138: 7-(6-metoxi-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 139: 7-(5-metil-6-[1,2,4]triazol-4-ilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 140: 7-(4-metil-6-[1,2,4]triazol-4-ilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 141: 7-[6-(morfolina-4-carbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 142: 7-(6-amino-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 143: 7-(4-etilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 144: {2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}acetato de metilo;
- compuesto 145: 7-(4-metoxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 146: 7-(4-propilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 147: N-{6-metil-5-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}propionamida;
- compuesto 148: 7-(2-oxazol-5-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 149: 7-(4-dimetilamino-2-metoxipirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 150: 7-[2-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 151: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]bencil}acetamida;
- compuesto 152: 7-[5-(hidroxifenilmetil)pirid-2-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 153: 6-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carbonitrilo;
- 30 • compuesto 154: 7-(6-hidroximetilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 155: 7-[3-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 156: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de metilo
- compuesto 157: 7-(5-hidroximetilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 158: 7-(2-metoxipirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 159: 7-(2-[1,2,4]triazol-1-ilmetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 160: 7-(4-fenilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 161: 7-(6-metoxi-4-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 162: 7-(4-isopropilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 163: 7-(6-fluoropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 164: 6-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxilato de metilo;
- compuesto 165: 7-(5-fluoropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 166: 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 167: 7-(3-aminopirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 168: 7-(2,6-dimetilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 169: 7-(3-cloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 170: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxilato de metilo;
- compuesto 171: 7-(6-metilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 173: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(2-trifluorometilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 175: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(3-trifluorometilpirid-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 176: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carbonitrilo;
- compuesto 177: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-3-carbonitrilo;
- compuesto 179: 7-(2-propoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 180: 7-(3-hidroxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 182: 7-(2-metilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 183: 7-(2-etoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 184: 7-(2-isopropoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 185: 7-(5-cloro-2-metoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 186: 7-(2-metilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 187: 7-(4-metilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 188: 7-(6-morfolin-4-ilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 189: 7-(4-metilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 190: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(6-trifluorometilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 191: 7-(6-metoxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 192: 7-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 193: 7-(3,5-dicloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 194: 8-cloro-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 195: 8-bromo-7-pirid-2-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 197: 8-bromo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 198: 8-cloro-5-etil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 199: 8-cloro-7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

- compuesto 200: 8-metil-7-pirid-2-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 201: 4-oxo-7-pirid-4-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H,4H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo;
- compuesto 202: ácido 4-oxo-7-pirid-4-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H,4H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carboxílico;
- 5 • compuesto 203: ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico;
- compuesto 204: ácido 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoico;
- compuesto 205: 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carboxamida;
- 10 • compuesto 206: 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 207: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- compuesto 208: N-(2-dimetilaminoetil)-N-etil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- 15 • compuesto 211: N-(3-carbamoilfenil)-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- compuesto 213: N,N-dimetil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- 20 • compuesto 215: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- compuesto 216: 7-[2-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 217: N-metil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- 25 • compuesto 220: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- compuesto 221: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- compuesto 222: 7-[2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 226: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida;
- compuesto 227: N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}ciclopropanocarboxamida;
- compuesto 228: 2-metoxi-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-2-fenilacetamida;
- 35 • compuesto 229: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-2-fenilpropionamida;
- compuesto 238: 3-cloro-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}bencenosulfonamida;
- 40 • compuesto 239: N-(4-metoxi-3-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}ilsulfamoi)encil)acetamida;
- compuesto 241: N-metil-N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida;

- compuesto 242: N-metil-N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}ciclopropanocarboxamida;
- compuesto 243: 7-[2-(metilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 244: 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 245: 7-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 246: 7-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 247: 7-[2-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 248: 7-[2-(dimetilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 249: 7-{2-[etil(metil)amino]pirid-3-il}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 250: 7-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirid-3-il}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 251: 7-[2-(pirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 252: 7-[2-(1,4-oxazepan-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 253: 7-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 254: 7-[2-(azetidín-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 255: 7-{2-[(2-metoxietil)metilamino]pirid-3-il}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 256: 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 257: 7-[2-(dietilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 258: 7-[2-(ciclobutilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 259: 7-[2-(2,6-dimetilmorfolín-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 260: 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 261: 7-(2-ciclohexilaminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 262: 7-[2-(isopropilmetilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 263: 7-(2-ciclopentilaminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 264: 7-(6-pirrolidin-1-ilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 265: 7-[6-(2,6-dimetilmorfolín-4-il)pirid-2-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 40 • compuesto 266: 7-{2-[ciclohexil(metil)amino]pirid-3-il}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

- compuesto 267: 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 268: 7-[3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 5 • compuesto 269: 7-[2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 270: 7-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 10 • compuesto 271: 7-[2-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 272: 7-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 273: 7-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 15 • compuesto 274: 7-(2-hidroxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 275: 7-(1-oxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 276: 7-(1-oxipirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- en la forma de la base o de una sal de adición de ácidos, y también en la forma de hidrato.
- Se puede hacer mención especialmente de los siguientes compuestos:
- 20 • compuesto 1: 7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 2: 7-(2-aminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 6: 7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 19: 7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 67: 5-etil-7-[6-(piperazin-1-il)pirid-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 25 • compuesto 68: 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 69: 5-etil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 72: 7-(2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 74: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 30 • compuesto 75: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 76: 7-(2-cloropirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 77: 7-(2-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 79: 7-(6-cloro-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 83: 7-[6-(morfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 35 • compuesto 88: 7-(6-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 111: 7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 168: 7-(2,6-dimetilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 169: 7-(3-cloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

- compuesto 171: 7-(6-metilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 172: 7-[2-(morfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 176: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carbonitrilo;
- compuesto 186: 7-(2-metilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 • compuesto 196: 8-cloro-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 199: 8-cloro-7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 209: 7-{2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 • compuesto 232: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida;
- compuesto 248: 7-[2-(dimetilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 251: 7-[2-(pirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 257: 7-[2-(dietilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 • compuesto 273: 7-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

en la forma de la base o de una sal de adición de ácidos, y también en la forma de hidrato.

Se puede hacer mención especialmente de los siguientes compuestos:

- compuesto 1: 7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 6: 7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 • compuesto 67: 5-etil-7-[6-(piperazin-1-il)pirid-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 69: 5-etil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 72: 7-(2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 74: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 75: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 • compuesto 76: 7-(2-cloropirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 77: 7-(2-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 79: 7-(6-cloro-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 88: 7-(6-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 111: 7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 • compuesto 168: 7-(2,6-dimetilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 169: 7-(3-cloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 171: 7-(6-metilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 176: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carbonitrilo;
- compuesto 186: 7-(2-metilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 • compuesto 199: 8-cloro-7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

- compuesto 248: 7-[2-(dimetilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 251: 7-[2-(pirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 257: 7-[2-(dietilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 273: 7-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

en la forma de la base o de una sal de adición de ácidos, y también en la forma de hidrato.

En el siguiente texto, la expresión "grupo protector PG" significa un grupo que puede, en primer lugar, proteger a una función reactiva tal como un hidroxilo colgante o una amina durante una síntesis y, en segundo lugar, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores y de métodos de protección y desprotección se dan, por ejemplo, en "Protective groups in Organic Synthesis", Greene et al., 3ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

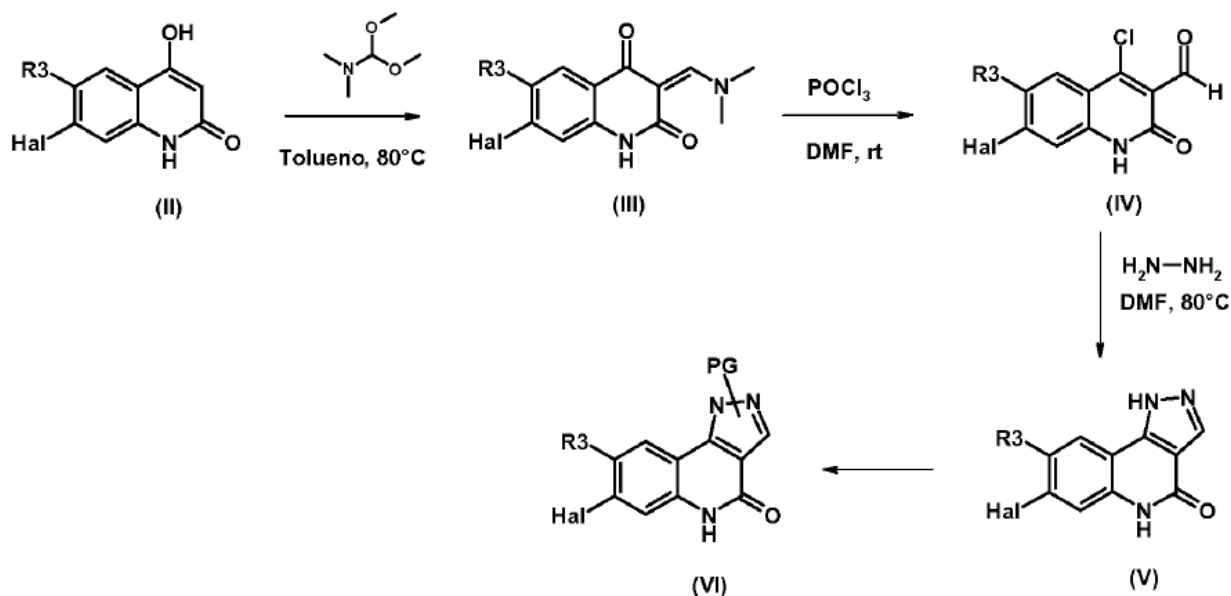
En el texto a continuación, el término "grupo saliente LG" significa un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula rompiendo un enlace heterolítico, con pérdida de un par de electrones. Este grupo puede por tanto ser reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Tales grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Se dan ejemplos de grupos salientes y referencias para prepararlos en "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, págs 310-316.

Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos.

A menos que se mencione algo distinto, R1, R2 y R3 son como se han definido previamente.

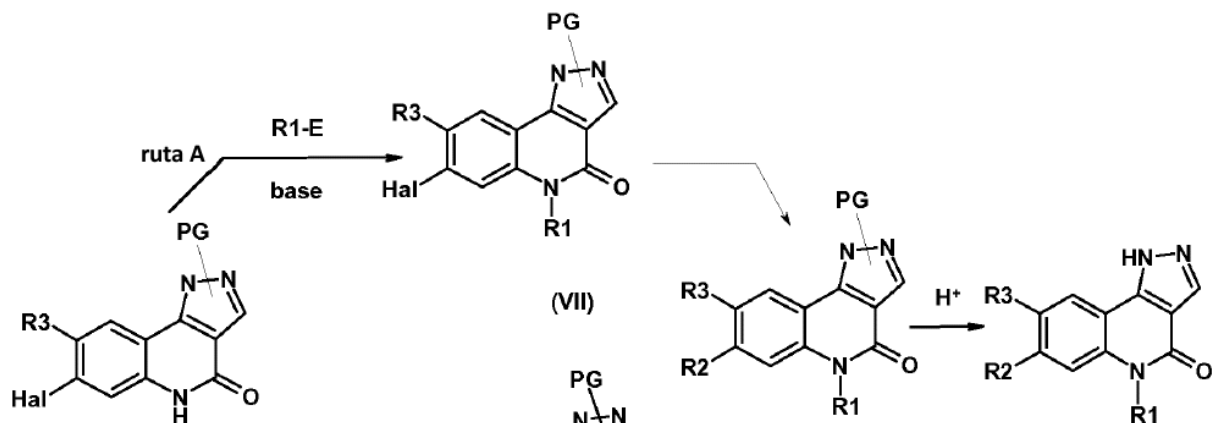
A menos que se mencione algo distinto, el grupo Hal representa un átomo de bromo, yodo o cloro, más particularmente un átomo de bromo o yodo.

Esquema 1: preparación de un intermedio 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona de fórmula (VI)



El Esquema 1 ilustra la síntesis del intermedio clave de fórmula (VI). La reacción de un derivado de 4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (II) [obtenido de acuerdo con o después de la adaptación de los procedimientos descritos en Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13(4), 1069-1081] con N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) produce la enamina de fórmula (III) [de acuerdo con una adaptación del procedimiento descrito en Tetrahedron, 2004, 60(39), 8633-8644]. El tratamiento del compuesto (III) con POCl_3 a temperatura ambiente en un disolvente inerte tal como DMF produce el derivado 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído de fórmula (IV) después del tratamiento acuoso. La expresión "temperatura ambiente" significa una temperatura entre 5 y 25°C. La condensación de hidrazina con el cloro-aldehído de fórmula (IV) genera 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona de fórmula (V) en un disolvente tal como DMF, THF o etanol, trabajando a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C y preferiblemente calentando a 80°C. El pirazol puede protegerse selectivamente con un grupo protector que sea estable en medio básico tal como SEM o THP para dar el intermedio de fórmula (VI).

Esquema 2 (rutas A & B): producción de los compuestos de fórmula (I) a partir del intermedio de fórmula (VI)



5 Como se indica en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (I) en la que el grupo R2 es -O-piridina o -NH-piridina o -A-X como se definió previamente, y con la excepción del caso en que R3 representa -CO₂H, se pueden obtener de acuerdo con las siguientes rutas:

10 - ruta A: 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona de fórmula (VI) puede alquilarse con un electrófilo R1-E en el que E es un buen grupo saliente tal como un halógeno o un triflato, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio o sodio, carbonato de potasio o cesio, en un disolvente inerte tal como DMF o THF, a temperatura ambiente o calentando a 80°C. El compuesto N-alkilo de fórmula (VII) es predominante y su isómero O-alkilo se obtiene en una cantidad hasta 30%, dependiendo del electrófilo y la base utilizados.

Se puede enganchar el derivado halogenado de fórmula (VII):

15 • o bien en una reacción de acoplamiento organometálica catalizada con paladio, por ejemplo PdCl₂(dppf), con ácidos o ésteres borónicos o con derivados de estaño, en presencia o ausencia de un ligando de fosfina y/o una base débil en un disolvente tal como DMF, calentando hasta 80 a 150°C, para dar los compuestos de fórmula (VIII) donde R2 es un grupo -A-X-;

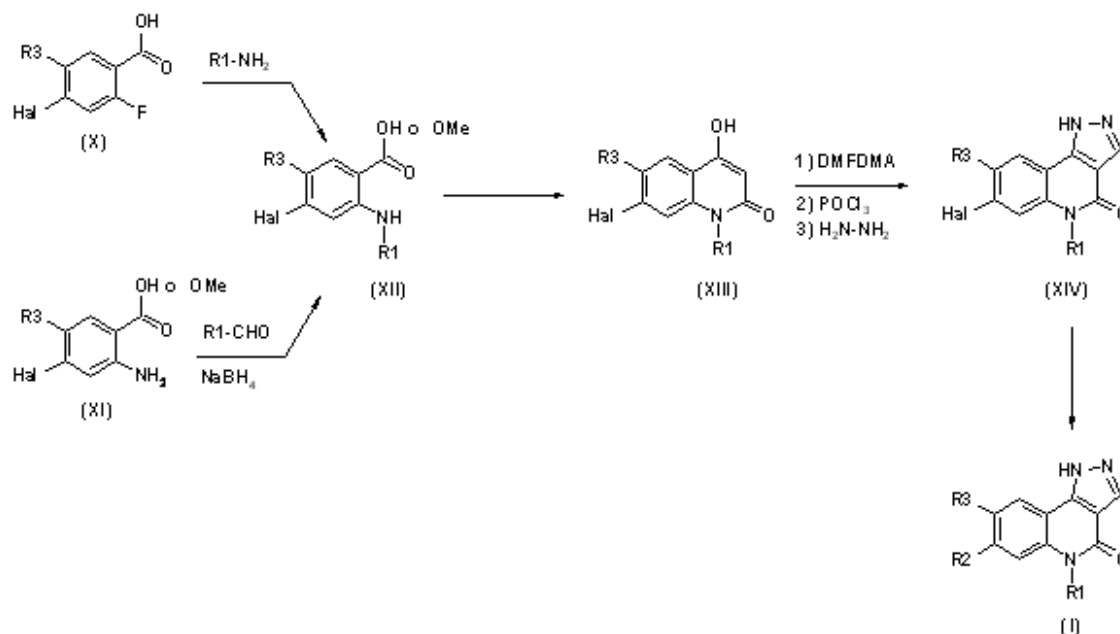
• o en una reacción de acoplamiento con derivados de hidroxipiridina o aminopiridina catalizados con cobre en presencia o ausencia de un ligando y/o de una base débil, para dar los compuestos de fórmula (VIII) donde R2 es un grupo -O-piridina o -NH-piridina.

20 Finalmente, los compuestos de fórmula (I) se obtienen después de la desprotección del pirazol de los compuestos de fórmula (VIII) bajo condiciones adecuadas de acuerdo con el grupo protector PG. Por ejemplo, cuando PG representa SEM o THP en los compuestos de fórmula (VIII), un tratamiento en un medio ácido, por ejemplo con TFA o HCl anhidro diluido, posibilita la obtención de los compuestos de fórmula (I).

25 • ruta B: el derivado halogenado de fórmula (VI) puede engancharse en una reacción de acoplamiento organometálica o bien con ácidos o ésteres borónicos o derivados de estaño, o con derivados de hidroxipiridina o aminopiridina donde R2 es un grupo -A-X o -O-piridina o -NH-piridina, respectivamente, para dar un compuesto de fórmula (IX), que puede luego alquilarse con un electrófilo R1-E en presencia de una base como se describió anteriormente en la ruta A.

Esquema 3 (ruta C): preparación de un intermedio 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona de fórmula (XIV) y

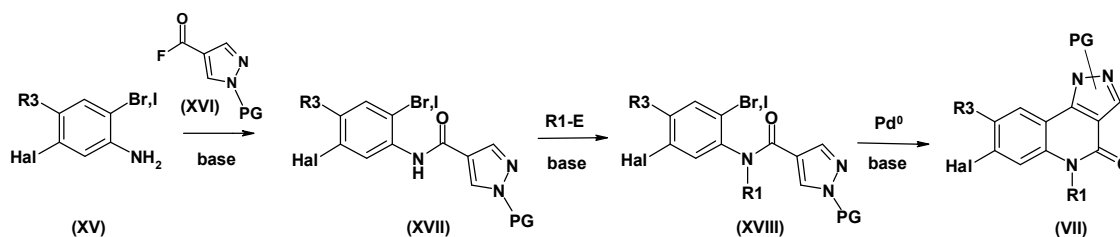
30 producción de los compuestos de fórmula (I)



Una alternativa a la introducción del sustituyente R1 por N-alquilación de los intermedios de fórmula (VI) o (IX) con un electrófilo R1-E (véanse rutas A y B anteriormente) consiste en introducir el grupo R1 mediante sustitución del átomo de flúor de los compuestos de fórmula (X), con la excepción de los casos en los que R3 representa un átomo de flúor, mediante la amina R1-NH₂ como se describe en J. Med. Chem., 2008, 51(6), 1925-1944, o por aminación reductora con el aldehído R1-CHO de las anilinas de fórmula (XI), como se indica en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula (XII) obtenidos se convierten en los compuestos de fórmula (XIII) de acuerdo con los procedimientos descritos para preparar los compuestos de fórmula (II). Los procedimientos para convertir los compuestos de fórmula (II) en los compuestos de fórmula (V) se utilizan para convertir los compuestos de fórmula (XIII) en los compuestos de fórmula (XIV). Los compuestos de fórmula (I) se obtienen directamente a partir de los compuestos de fórmula (XIV) vía:

- o bien una reacción de acoplamiento organometálica catalizada con paladio, por ejemplo con PdCl₂(dppf), o con ácidos o ésteres borónicos o con derivados de estaño en presencia de un ligando de fosfina y/o una base débil en un disolvente tal como DMF con calentamiento hasta 80 a 150°C. Se obtienen por lo tanto los compuestos de fórmula (I) donde R2 es un grupo -A-X.
- o en una reacción de acoplamiento con derivados de hidroxipiridina o aminopiridina catalizados con cobre en presencia o ausencia de un ligando y/o de una base débil, para dar los compuestos de fórmula (I) donde R2 es un grupo -O-piridina o -NH-piridina.

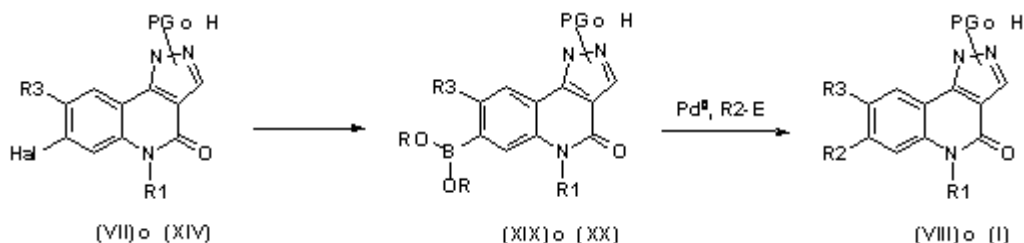
Esquema 4 (ruta D): preparación de un intermedio 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona de fórmula (VII) vía una reacción Heck intramolecular



El Esquema 4 ilustra una ruta alternativa para la síntesis del compuesto de fórmula (VII), donde el intermedio se puede usar como se describió en el Esquema 2 para preparar los compuestos de fórmula (I). Las anilinas de fórmula (XV) reaccionan con un cloruro de ácido de fórmula (XVI) que comprende un grupo protector que es estable en medio básico tal como SEM o THP en presencia de una base tal como tBuOK o NaH en un disolvente tal como THF o DMF, a temperatura ambiente, para dar la amida de fórmula (XVII). La amida de fórmula (XVII) puede alquilarse con un grupo electrófilo R1-E en el que E es un buen grupo saliente tal como un halógeno o un triflato, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio o sodio, carbonato de potasio o cesio, en un disolvente inerte tal como DMF o THF, a temperatura ambiente o calentando hasta 80°C. El compuesto N-alquilo de

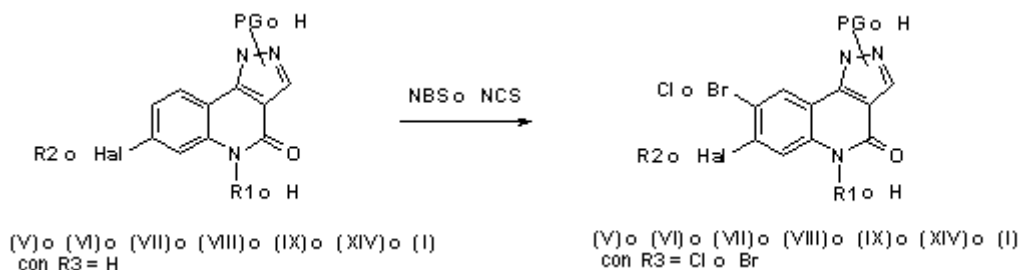
fórmula (XVIII) obtenido predominantemente frente a su isómero de O-alquilo se engancha luego en una reacción Heck intramolecular catalizada con paladio, por ejemplo con Pd(PPh₃)₄, en presencia de una base débil tal como trietilamina o acetato de potasio, en un disolvente tal como DMF, calentando entre 60 y 120°C para dar la 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona protegida de fórmula (VII).

- 5 Esquema 5 (ruta E): alternativa a la preparación de los compuestos de fórmula (I) *via* los intermedios de fórmulas (VII) y (XIV)



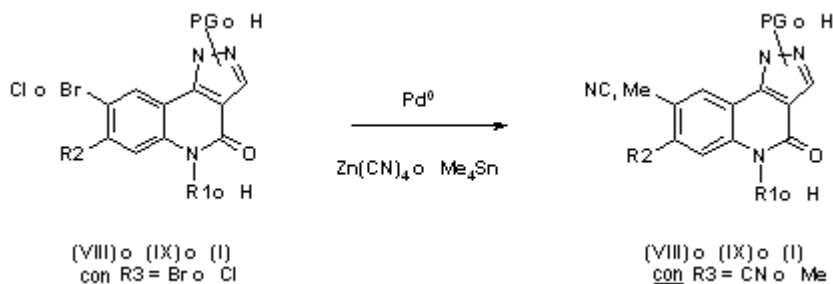
- 10 Los derivados halogenados de fórmula (VII) o (XIV) obtenidos de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas 2, 3 y 4 pueden convertirse en el ácido o éster borónico de fórmula (XIX) o (XX), respectivamente, *via* una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con un derivado de diborano, por ejemplo pinacol diborano. El ácido o éster borónico de fórmula (XIX) o (XX) para el cual R representa un átomo de hidrógeno o los dos grupos R son átomos de carbono unidos entre sí y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo (C1-C4) puede engancharse en una reacción de acoplamiento Suzuki catalizada por paladio, donde los compuestos aromáticos R2-E portan un grupo saliente E tal como un halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo triflato, para dar, respectivamente, los compuestos de fórmula (VIII) que permiten la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se describió previamente, o directamente el compuesto de fórmula (I).
- 15

Esquema 6 (ruta F): funcionalización en la posición 8 de las 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-onas, donde R3 representa un halógeno



- 20 Como se indica en el Esquema 6, la introducción regioselectiva de un átomo de halógeno en la posición 8 de los compuestos 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona de fórmula (V) o (VI) o (VII) o (VIII) o (IX) o (XIV) o (I) cuando R3 es un hidrógeno, puede realizarse mediante una reacción de sustitución electrófila aromática con reactivos tales como, por ejemplo, NBS o NCS en presencia o ausencia de un catalizador tal como paladio, por ejemplo Pd(OAc)₂, en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético seco, con calentamiento de 60 a 120°C.
- 25

Esquema 7 (ruta G): funcionalización en la posición 8 de las 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-onas, donde R3 representa -Me o -CN



- 30 Cuando R3 es un átomo de cloro o bromo, el derivado halogenado de fórmula (VIII) o (IX) o (I) se puede enganchar en una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con tetrametilestaño para dar el compuesto de fórmula (VIII) o (IX) o (I) donde R3 es un grupo metilo, o alternativamente con cianuro de zinc para dar el compuesto de fórmula (VIII) o (IX) o (I) donde R3 es un grupo nitrilo.

Quando X y/o R3 contiene o representa un grupo ciano, puede hidrolizarse a un grupo -COORa donde Ra es H o una amida primaria, de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (ruta H).

Quando X contiene o representa un grupo -COORa donde Ra es distinto de H, puede convertirse por saponificación en un grupo -COORa donde Ra es H (ruta I).

5 Cuando X y/o R3 contiene o representa un grupo -COORa donde Ra es H, puede acoplarse, después de la activación, a una amina o a un bicarbonato de amonio o a un heterociclo o a un heteroarilo que comprende una función -NH, para dar un grupo -CONRaRb con Ra=Rb=H para R3 y/o un grupo -CONRaRb, -C(O)-NRa-(CH2)n-O-Rb, -C(O)-NRa-aril-C(O)-NRaRb, -C(O)-NRa-(CH2)n-NRaRb, -C(O)-NRa-(CH2)n-heteroarilo, -CO-heterociclo o -CO-heteroarilo para X (ruta J).

10 Cuando X contiene o representa un grupo -NRaRb donde Rb es H, puede acoplarse con un derivado de ácido carboxílico activado en presencia de una base débil, para dar un grupo -NRaC(O)-alquilo (C1-C6), -NRa-C(O)-(CH2)n-NRaRb, -NRa-C(O)-arilo, -NRa-C(O)-alquil (C1-C6)-arilo o -NRa-C(O)-(CH2)n-O-Rb (ruta K).

15 Cuando X contiene o representa un grupo -NRaRb donde Rb es H, puede reaccionar con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base débil para dar un grupo -NRa-SO2-(CH2)n-arilo, -NRa-SO2-(CH2)n-NRaRb, -NRa-SO2-Rb, -NRa-SO2-aril-O-arilo o -NRa-SO2-aril-(CH2)n-NRa-C(O)-Rb (ruta L).

20 Cuando X contiene o representa un grupo -NRaC(O)-alquilo (C1-C6), -NRa-C(O)-(CH2)n-NRaRb, -NRa-C(O)-arilo, -NRa-C(O)-alquil (C1-C6)-arilo, -NRa-C(O)-(CH2)n-O-Rb, -NRa-SO2-(CH2)n-arilo, -NRa-SO2-(CH2)n-NRaRb, -NRa-SO2-Rb, -NRa-SO2-aril-O-arilo o -NRa-SO2-aril-(CH2)n-NRb-C(O)-Rb donde Ra es un hidrógeno, puede reaccionar con un electrófilo de fórmula alquil (C1-C6)-LG (siendo LG un grupo saliente) en presencia de una base para dar un grupo -NRaC(O)-alquilo (C1-C6), -NRa-C(O)-(CH2)n-NRaRb, -NRa-C(O)-arilo, -NRa-C(O)-alquil (C1-C6)-arilo, -NRa-C(O)-(CH2)n-O-Rb, -NRa-SO2-(CH2)n-arilo, -NRa-SO2-(CH2)n-NRaRb, -NRa-SO2-Rb, -NRa-SO2-aril-O-arilo o -NRa-SO2-aril-(CH2)n-NRb-C(O)-Rb en el que Ra representa -alquilo (C1-C6) (ruta M).

25 Cuando X es un halógeno, puede sustituirse con una amina en presencia o ausencia de un catalizador de paladio (0) o cobre (I), en presencia o ausencia de una base, para dar los compuestos en los que X representa un grupo -NRaRb, -NRa-(CH2)n-O-Rb, -NRa-heterociclo o -NRa-arilo (ruta N).

Quando X contiene una función amina primaria o secundaria, puede engancharse en una reacción de aminación reductora con un aldehído en presencia de un agente reductor de tipo hidruro, para dar la correspondiente amina (ruta O).

Quando X contiene una función hidroxilo, puede engancharse en una reacción de fluoración (ruta P).

30 Cuando X representa un grupo -alcoxi (C1-C6), puede engancharse en una reacción de hidrólisis para dar un grupo -O-Ra donde Ra es H (ruta Q).

Quando A representa un heteroarilo, por ejemplo una piridina, puede oxidarse para dar el análogo de N-óxido del heteroarilo (ruta R).

35 En los Esquemas 1-7, los compuestos y reactivos de partida, cuando no se describe su método de preparación, se comercializan o se describen en la bibliografía, o pueden prepararse de acuerdo con los métodos allí descritos o conocidos por los expertos en la técnica.

También se describen en lo sucesivo compuestos de fórmulas (II) a (XX). Estos compuestos son útiles como intermedios para sintetizar los compuestos de fórmula (I), y más particularmente los intermedios (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XIII), (XIV), (XVII), (XVIII), (XIX) y (XX).

40 Los ejemplos que siguen describen la preparación de ciertos compuestos de fórmula (I). Los ejemplos no son limitantes, sino que sirven meramente para ilustrar la presente invención. La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de una serie de compuestos de fórmula (I).

Se usan las siguientes abreviaturas y fórmulas empíricas:

	EtOAc	acetato de etilo
45	CuI	yoduro de cobre
	DCM	diclorometano
	DCE	dicloroetano
	DHP	dihidropiranilo
	DMF	N,N-dimetilformamida

	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EtOH	etanol
	HCl	cloruro de hidrógeno
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
5	LCMS	espectrometría de masas por cromatografía líquida
	MeOH	metanol
	MeTHF	2-metiltetrahidrofuran
	MHz	MegaHertz
	NaH	hidruro de sodio
10	NaCl	cloruro sódico
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
	NBS	N-bromosuccinimida
15	NCS	N-clorosuccinimida
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	Pd(μ-Br)(tBu ₃ P) ₂	di-μ-bromobis(tri-terc-butilfosfina)dipaladio (I)
20	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
	POCl ₃	cloruro de fosforilo
	tBuOK	terc-butóxido de potasio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
25	THP	tetrahidropiraniolo
	SEM	2-(trimetilsilil)etoxi]metilo
	Zn(CN) ₄	cianuro de zinc
	°C	grados Celsius
	min	minuto(s)
30	mL	mililitro(s)
	mmol	milimol(es)
	ppm	partes por millón

en el texto que sigue:

- los espectros de resonancia magnética de protones (¹H NMR), tal como se describe a continuación, se registran a 400 MHz o 500 MHz en DMSO-d₆, usando el pico de DMSO-d₆ como referencia. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan como sigue: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete o br. s. = singlete amplio;

ES 2 605 152 T3

- las características de LCMS, como se describe a continuación, indicaron sucesivamente el método analítico de cromatografía líquida de alta resolución utilizado y detallado a continuación (A a J), el pico MH^+ identificado por espectrometría de masas y el tiempo de retención del compuesto, expresado en minutos.

* Método A

- 5 Instrumento: línea HPLC del tipo 1100 (Agilent) o Alliance (Waters); espectrómetro de masas de cuadrupolo simple del tipo MSD (Agilent) o ZQ (Waters)

Columna: Symmetry C18 3,5 μm (2,1 x 50 mm) Waters

Disolvente A: H_2O + TFA al 0,005% Disolvente B: CH_3CN + 0,005% TFA

Caudal: 0,4 ml/min

- 10 Gradiente A/B: 100/0 (t0 min) a 0/100 (t10 min) a 0/100 (t15 min)

Detección: UV 220 nm

Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

* Método B: Método A con cambio de gradiente A/B

Gradiente A/B: 100/0 (t0 min) a 0/100 (t30 min) a 0/100 (t35 min)

- 15 * Método C

Instrumento: línea HPLC del tipo 1100 (Agilent) o Alliance (Waters); espectrómetro de masas de cuadrupolo simple del tipo MSD (Agilent) o ZQ (Waters)

Columna: X Terra C18 3,5 μm (2,1 x 50 mm) Waters

Disolvente A: H_2O + NH_4OAc 10 mM pH 7; Disolvente B: CH_3CN

- 20 Caudal: 0,4 ml/min

Gradiente A/B: 100/0 (t0 min) a 10/90 (t10 min) a 10/90 (t15 min)

Detección: UV 220 nm

Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

* Método D

- 25 Instrumento: Línea de UPLC Acquity (Waters); espectrómetro de masas SQD (Waters)

Columna: BEH- C18 (2,1 x 50 mm) 1,7 μm (Waters); temp de la columna.: 55° C

Disolvente A: H_2O +0,02% $HCOOH$; Disolvente B: CH_3CN +0,02% $HCOOH$

Caudal: 1 ml/min

Gradiente A/B: 98/2 (t0 min) a 2/98 (t4 min) a 2/98 (t4.5 min)

- 30 Detección: UV 220 nm

Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

* Método E

Instrumento: línea HPLC del tipo 1100 (Agilent) o Alliance (Waters); espectrómetro de masas de cuadrupolo simple del tipo MSD (Agilent) o ZQ (Waters)

- 35 Columna: Luna C18(2)-HST Phenomenex (30 x 2 mm) 2,5 μm ; temp de la columna.: 50° C

Disolvente A: H_2O + TFA al 0,05%; Disolvente B: CH_3CN + 0,035% TFA

Caudal: 1 ml/min

Gradiente A/B: 100/0 (t0 min) a 0/100 (t2,5 min) a 0/100 (t3,5 min)

Detección: UV 220 nm

ES 2 605 152 T3

Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

* Método F

Instrumento: línea HPLC del tipo 1100 (Agilent) o Alliance (Waters); espectrómetro de masas de cuadrupolo simple del tipo MSD (Agilent) o ZQ (Waters)

5 Columna: Symmetry C18 (50 x 2,1 mm) 3,5 μm (Waters); temp de la columna.: 40°C

Disolvente A: H₂O + TFA al 0,05%; Disolvente B: CH₃CN + 0,035% TFA

Caudal: 0,5 ml/min

Gradiente A/B: 100/0 (t0 min) a 0/100 (t7 min)

Detección: UV 220 nm

10 Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

* Método G

Instrumento: línea UPLC Acquity (Waters), espectrómetro de masas SQD (Waters)

Columna: BEH C18 (50 x 2,1 mm) 1,7 μm (Waters); temp de la columna.: 55° C

Disolvente A: H₂O + TFA al 0,05%; Disolvente B: CH₃CN + 0,035% TFA

15 Caudal: 0,8 ml/min

Gradiente A/B: 98/2 (t0 min) a 0/100 (t2,4 min) a 0/100 (t3 min)

Detección: UV 220 nm

Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

* Método H

20 Instrumento: Waters UPLC

Columna: BEH C18 (2,1x50 mm) 1,7 μm

Disolvente A: H₂O + 0,05% HCO₂H; Disolvente B: CH₃CN + 0,035% HCO₂H

Caudal: 0,9 ml/min

Gradiente A/B: 95/5 (t0 min) a 5/95 (t1,1 min) a 5/95 (t1,7 min)

25 Detección: 220 nM

Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

* Método H': Método H con cambio de eluyentes

Disolvente A: H₂O + 0,1 % HCO₂H; Disolvente B: CH₃CN + 0,08% HCO₂H

Gradiente A/B: 95/5 (t0 min) a 5/95 (t1,1 min) a 5/95 (t1,7 min)

30 * Método I

Instrumento: Waters UPLC

Columna: Waters XBridge C18 (4,6x50 mm) 2,5 μm

Disolvente A: H₂O + 0,1% HCO₂H; Disolvente B: CH₃CN + 0,08% HCO₂H

Gradiente A/B: 97/3 (t0 min) a 40/60 (t3,5 min) a 2/98 (t4 min) a 2/98 (t5 min)

35 Detección: 220 nM

Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

* Método I': Método H con cambio de eluyentes

Disolvente A: H₂O + TFA al 0,05%; Disolvente B: CH₃CN + 0,05% TFA

Gradiente A/B: 95/5 (t0 min) a 95/5 (t0,3 min) a 5/95 (t3,5 min) a 5/95 (t4 min)

* Método J

Instrumento: Waters UPLC

5 Columna: Jsphere (33x2,1 mm) 4 µm

Disolvente A: H₂O + TFA al 0,05%; Disolvente B: CH₃CN + 0,05% TFA

Gradiente A/B: 98/2 (t0 min) a 98/2 (t1 min) a 5/95 (t5 min) a 5/95 (t6,25 min)

Detección: 220 nM

Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

10 Ejemplo 1: Hidrocloruro de 7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 1)

Etapa 1.1. (3E,Z)-7-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]quinolin-2,4(1H,3H)-diona En un matraz de tres cuellos, se añade N,N-dimetilformamida dimetil acetal (103 mL, 0,77 mol) a una suspensión de 7-bromo-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (12,3 g, 51,2 mmol) en 250 mL de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 80° C y luego se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El sólido obtenido se lava con tolueno y se seca a vacío para dar 13,5 g de (3E,Z)-7-bromo-3-[(dimetilamino)metilideno]quinolina-2,4(1H,3H)-diona en la forma de un sólido de color beis (rendimiento: 89%).

15

LCMS (Método C): MH⁺ = 295,0, RT = 5,86 min

Etapa 1.2. 7-bromo-4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

20 Se añade cloruro de fosforilo (1,9 mL, 20,3 mmol) gota a gota a una suspensión de (3E,Z)-7-bromo-3-[(dimetilamino)metilideno]quinolina-2,4(1H,3H)-diona (5 g, 16,9 mmol) en 50 mL de DMF a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente y después se vierte en agua con hielo. Se separa el precipitado formado por filtración y se seca a vacío para dar 4,6 g de 7-bromo-4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído en la forma de un sólido amarillo (rendimiento: 81 %).

25 LCMS (Método A): MH⁺ = 288,0, RT = 6,38 min

Etapa 1.3. 7-bromo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una disolución de 7-bromo-4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (8,0 g, 27,9 mmol) en 150 mL de DMF a 80°C se le añade hidrato de hidrazina (2 mL, 33,5 mmol) a 80°C. El medio de reacción se agita durante 24 horas a 80° C y luego se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El sólido obtenido se lava con éter diisopropílico y se seca para dar 5,3 g de 7-bromo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona en la forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento: 72%).

30

LCMS (Método A): MH⁺ = 264,1, RT = 5,27 min

Etapa 1.4. 7-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

35 A una disolución de 7-bromo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (17,95 g 67,97 mmol) en 1L de DMF se le añaden 3,4-dihidro-2H-piran (18.6 mL, 204 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (1,29 g, 6,80 mmol) a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas y después se vierte en NaHCO₃ saturado y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad para dar un sólido pardo. El sólido se absorbe en éter diisopropílico y, después de separar por filtración, se obtienen 18,8 g de un polvo de color anaranjado (rendimiento: 71%).

40

LCMS (Método A): MH⁺ = 350,1, RT = 5,28 min

Etapa 1.5. 7-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y de 7-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una suspensión de 7-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (17,3 g, 49,7 mmol) en 170 mL de MeTHF anhidro a 70°C se le añade t-BuOK (11,2 g, 99,4 mmol) en porciones. Después de agitar durante 15 minutos a 70°C, se le añade gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (14,4 mL, 99,4 mmol). El medio de reacción se agita durante 2 horas a 70°C después de la adición de 180 mL de MeTHF anhidro. Después de 2 horas, se añade

45

otra porción de t-BuOK (11,14 g, 49,7 mmol) y de 2,2,2-trifluorometanosulfonato de trifluoroetil (7,2 mL, 49,7 mmol) a 70°C. El medio de reacción se agita durante 2 horas, 30 minutos a 70°C. El medio de reacción se concentra y el residuo se absorbe en DCM. La disolución se lava con agua y después con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad para dar un sólido pardo, que se absorbe en una mezcla de éter diisopropílico/acetona (2/1) y se agita durante 16 horas para dar 12,1 g de un polvo blanco (rendimiento: 57%).

LCMS (Método E): MH⁺ = 347,9, RT = 5,27 min

Etapa 1.6. 7-(pirid-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una suspensión de 7-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (1,0 g, 2,32 mmol) en 20 mL de DMF anhidra contenida en un reactor de microondas en nitrógeno se le añaden 2-piridiltri-n-butilestaño (1,21 mL, 3,02 mmol) y el catalizador Pd(t-Bu₃P)₂ (356 mg, 0,7 mmol). El reactor se cierra herméticamente y el medio de reacción se agita durante 10 minutos a 120°C bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentra hasta sequedad y se recoge en EtOAc. La disolución se lava con disolución saturada de NaHCO₃, disolución saturada, acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad para dar un sólido de color beis. Después de la purificación sobre sílice por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH: 95/5 a 85/15), se obtiene 0,38 g de un polvo blanco (rendimiento: 38%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 429,2, RT = 8,14 min

Etapa 1.7. Hidrocloruro de 7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una disolución de 7-(pirid-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (60 mg, 0,14 mmol) en 1 mL de DCM se le añade una disolución 4M de cloruro de hidrógeno acuoso en dioxano (350 µL, 1,40 mmol). Después de agitar por 1 hora a temperatura ambiente, la suspensión se filtra y el sólido se seca a vacío para dar 59 mg de 7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona en la forma de un polvo de color beis (hidrocloruro, 0,88 H₂O; rendimiento cuantitativo).

LCMS (Método A): MH⁺ = 345,0, RT = 6,63 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,79 (dd, 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,35 (d, 1 H) 8,26 (d, 1 H) 8,14 (dd, 1 H) 8,10 (t, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 1 H) 5,47 (d, 1 H) 5,42 (d, 1 H)

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 7-(2-aminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 2)

Etapa 2.1. 7-(3-aminopirid-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

7-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (9,7g, 19,4 mmol), carbonato de potasio (5,3 g, 38,4 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirid-2-amina (4,82 g, 21,9 mmol), 14 mL de DMF anhidra, 1,8 mL de agua desgaseada y el catalizador PdCl₂(dppf) (0,79 g, 0,96 mmol) se introducen sucesivamente en un reactor de microondas bajo argón. El reactor se cierra herméticamente y la mezcla se agita durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluye con EtOAc, se vierte en disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se agita durante 30 minutos. El precipitado se separa por filtración y se lava con agua y luego se recoge en isopropanol. Después de separar por filtración y secar, se obtienen 7,58 g de un polvo gris (rendimiento: 88%).

LCMS (Método D): MH⁺ = 444,2, RT = 0,87 min

Etapa 2.2. Hidrocloruro de 7-(2-aminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. tratando 7-(3-aminopirid-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona con HCl anhidro en dioxano (4 M), en la forma de un polvo de color beis (hidrocloruro, 2 H₂O; rendimiento 89%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 360,1, RT = 4,83 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 14,22 (br. s., 1 H) 8,20-8,60 (m, 2 H) 8,11 (dd, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,80 (br. s., 2 H) 7,50 (d, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 5,35 (d, 1 H) 5,31 (d, 1 H)

Ejemplo 3: Hidrocloruro de 7-(pirid-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 99)

Etapa 3.1. 7-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una suspensión de 7-bromo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descrita en la Etapa 1.3.] (1,49 g, 5,64 mmol) en 30 mL de DMF anhidra se le añade carbonato de cesio (2,0 g, 6,21 mmol) y [2-(clorometoxi)etil](trimetilsilil) (10 mL, 56,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno y luego se vierte en agua y se extrae con una mezcla de THF/EtOAc (50/50). La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/MeOH: 100/0 a 98/2) para dar 1,45 g de un sólido amarillo (rendimiento: 61 %).

10 LCMS (Método A): MH⁺ = 396,1, RT = 8,77 min

Etapa 3.2. 7-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una suspensión de 7-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona, 7-bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (10,0g, 25,4 mmol) y carbonato de cesio (24,8 g, 76,1 mmol) en 130 mL de MeTHF calentada hasta 60°C se le añade trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (5,5 mL, 38,0 mmol) gota a gota. La mezcla se agita a 60°C durante 3 h. El medio de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se recoge en agua, se filtra y se seca. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (ciclohexeno/EtOAc: 90/10 a 50/50), se obtienen 6,67 g de un polvo blanco (rendimiento: 55%).

20 LCMS (Método A): MH⁺ = 476,3, RT = 10,64 min

Etapa 3.3. 7-(pirid-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

7-Bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (0,2 g, 0,42 mmol), 3-hidroxipiridina (0,12 g, 1,26 mmol), el catalizador CuI (80 mg, 0,42 mmol), el ligando 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (50 mg, 0,42 mmol), carbonato de cesio (0,55 g, 1,68 mmol), 0,4 mL de DMF anhidra y 1,5 mL de dioxano se introducen sucesivamente en un reactor bajo argón. El reactor se cierra herméticamente y la mezcla se agita vigorosamente durante 17 horas a 110° C. Después de enfriar, la mezcla se separa por filtración a través de Celite y se lava con EtOAc. La disolución se lava con agua y con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad para dar 195 mg de una goma de color pardo, que se usa en la etapa siguiente.

30 LCMS (Método E): MH⁺ = 491,4, RT = 2,36 min

Etapa 3.4. Hidrocloruro de 7-(pirid-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

Una suspensión de 7-(pirid-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (0,19 g, 0,39 mmol) en 10 mL de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano (4M) se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión se filtra y el sólido se lava con DCM y luego se purifica por cromatografía ultrarrápida en una fase inversa C18 (H₂O/MeCN: 100/0 a 0/100). La goma obtenida se disuelve en disolución molar de ácido clorhídrico y luego se concentra a sequedad para dar 78 mg de un polvo blanco (1.2 hidrocloruro, 1,15 H₂O; Rendimiento: 58%).

40 LCMS (Método A): MH⁺ = 361,2, RT = 6,65 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,66 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,30 (d, 1 H) 7,84 (d, 1 H) 7,73 (dd, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,19 (dd, 1 H) 5,27 (d, 1 H) 5,23 (d, 1 H)

Ejemplo 4: Hidrocloruro de 5-(2,2-difluoroetil)-7-(pirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 102)

45 Etapa 4.1. 7-(pirid-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una disolución de 7-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descrita en la Etapa 3.1.] (18,2 g, 46,2 mmol) en 150 mL de DMF dispuesta en un reactor de microondas se le añaden sucesivamente 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (11,4 g, 55,4 mmol), disolución acuosa 2M de K₃PO₄ (47 mL, 92,4 mmol) y el catalizador PdCl₂(dppf) (1,88 g, 2,31 mmol) en nitrógeno. El reactor se cierra herméticamente y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. Después de concentrar la mezcla de reacción, la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/MeOH: 0/100 a 95/5) da 12,4 g de 7-(pirid-4-il)-1-[[2-

50

(trimetilsilil)etoxi]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-4-il)-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona en la forma de un sólido blanco (rendimiento: 54%).

LCMS (Método A) MH^+ = 393,2, RT = 6,60 y 6,74 min (isómeros de pirazol protegidos con el grupo SEM)

5 Etapa 4.2. 5-(2,2-difluoroetil)-7-(pirid-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 5-(2,2-difluoroetil)-7-(pirid-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

10 A una disolución de 7-(pirid-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (0,40 g, 1,0 mmol) en 8 mL de DMF se le añaden carbonato de cesio (0,66 g, 2,04 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (0,33 mL, 2,55 mmol). La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. Después de la purificación sobre sílice por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH: 100/0 a 95/5), se obtienen 108 mg de un sólido de color anaranjado (rendimiento: 23%).

LCMS (Método A) MH^+ = 457,3, RT = 6,94 min

Etapa 4.3. Hidrocloruro de 5-(2,2-difluoroetil)-7-(pirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

15 A una disolución de 5-(2,2-difluoroetil)-7-(pirid-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 5-(2,2-difluoroetil)-7-(pirid-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (100 mg, 0,22 mmol) en 2 mL de DCM se le añade una disolución 4M de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano (1,10 mL, 4,38 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla se filtra. El sólido obtenido se recoge en isopropanol, se separa por filtración y se seca a vacío para dar 74 mg de un polvo blanco (hidrocloruro, rendimiento: 94%).

20 LCMS (Método A): MH^+ = 327,0, RT = 4,86

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,96 - 9,03 (m, 2 H) 8,37 - 8,56 (m, 4 H) 8,19 (s, 1 H) 7,98 (d, 1 H) 6,43 (tt, 1 H) 5,04 (td, 2 H)

Ejemplo 5: Hidrocloruro de 5-(propan-2-il)-7-(pirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 107)

25 Etapa 5.1. ácido 4-bromo-2-(propan-2-ilamino)benzoico

30 Isopropilamina (134,9 g, 2,28 mol), 10 mL de t-butanol y ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (10 g, 45,7 mmol), añadidos en porciones, se mezclan juntos en un reactor de microondas. El reactor se cierra herméticamente y la mezcla se agita durante 45 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. La disolución incolora se enfría y se vierte en agua con hielo y luego se añade ácido acético glaciar. Se separa por filtración el precipitado blanco formado, se lava con agua, y se seca a vacío. Se obtienen 7,9 g de un sólido blanco (rendimiento: 67%).

LCMS (Método A) MH^+ = 257,1, RT = 8,11 min

Etapa 5.2. ácido 4-bromo-2-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)(propan-2-il)amino]benzoico

35 A una disolución de ácido 4-bromo-2-(propan-2-ilamino)benzoico (6,8 g, 26,64 mmol) en 260 mL de DCM se le añade trietilamina (4 mL, 31,6 mmol), seguida de la adición gota a gota de cloruro de etil malonato (4,0 mL, 31 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se vierte en disolución de ácido clorhídrico molar y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. Se obtienen 7,15 g de un sólido amarillo pálido (rendimiento: 72%).

LCMS (Método A): MH^+ = 372,1, RT = 7,42 min

40 Etapa 5.3. 7-bromo-2,4-dioxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-3-carboxilato de etilo

45 A una disolución de ácido 4-bromo-2-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)(propan-2-il)amino]benzoico (6,2 g, 16,7 mmol) en 170 mL de DCE se le añade trietilamina (3,5 mL, 25,1 mmol), seguida de la adición de cloruro de tionilo (1,45 mL, 20,6 mmol) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el medio de reacción se diluye con DCM y se lava con disolución acuosa de HCl (1M). La fase orgánica se lava con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. El aceite obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida (tolueno/EtOAc: 100/0 a 90/10) para dar 2,23 g de un sólido blanco (rendimiento: 52%).

LCMS (Método A) MH^+ = 354,2, RT = 9,58 min

Etapa 5.4. 7-bromo-4-hidroxi-1-(propan-2-il)quinolin-2(1H)-ona

Una suspensión de 7-bromo-2,4-dioxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,23 mmol) en hidróxido sódico (disolución 2M, 32 mL, 64 mmol) se calienta a reflujo. El medio de reacción se homogeneiza y, después de 3 horas, se observa una suspensión nuevamente. Se añaden 6 mL de NMP para homogeneizar, y la mezcla resultante se somete luego a reflujo durante 12 horas. La disolución enfriada a temperatura ambiente se vierte en disolución de ácido clorhídrico 6M para dar un precipitado blanco, que se separa por filtración. Después de enjuagar con agua y secar el precipitado a vacío, se obtiene 1,1 g de un sólido blanco (rendimiento: 91%).

LCMS (Método A) MH^+ = 284,1, RT = 6,99 min

Etapa 5.5. (3E,Z)-7-bromo-3-[(dimetilamino)metilideno]-1-(propan-2-il)quinolina-2,4(1H,3H)-diona

Como se describió en la Etapa 1.1., a una disolución de 7-bromo-4-hidroxi-1-(propan-2-il)quinolin-2(1H)-ona (1,2 g, 4,25 mmol) en 43 mL de tolueno se le añade N,N-dimetilformamida dimetil acetal (8,8 mL, 63,8 mmol). La disolución se calienta a 80°C durante 8 horas. La mezcla resultante se concentra a sequedad para dar un sólido amarillo pálido, que se recoge en éter diisopropílico. Después de separar por filtración, se obtienen 321 mg de un sólido blanco (rendimiento: 92%).

LCMS (Método A) MH^+ = 338,1, RT = 8,39 min

Etapa 5.6. 7-bromo-4-cloro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

Como se describió en la Etapa 1.2., a una disolución de (3E,Z)-7-bromo-3-[(dimetilamino)metilideno]-1-(propan-2-il)quinolina-2,4(1H,3H)-diona (1,32 g, 3,9 mmol) en 10 mL de DMF se le añade gota a gota $POCl_3$ (0,44 mL, 4,70 mmol) a 0°C. La disolución se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y después se vierte en agua con hielo para dar un precipitado. Después de separar por filtración y secar el precipitado a vacío, se obtiene 1,2 g de un sólido amarillo (rendimiento: 93%).

LCMS (Método A) MH^+ = 327,1, RT = 7,29 min

Etapa 5.7. 7-bromo-5-(propan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

Como se describió en la Etapa 1.3., a una disolución de 7-bromo-4-cloro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (1,0 g, 3,08 mmol) en 30 mL de DMF a 0°C se le añade hidrato de hidrazina (0,19 mL, 3,70 mmol). Después de agitar durante 8 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua. El precipitado anaranjado formado se separa por filtración y se lava con agua y luego se seca a vacío para dar 859 mg de un sólido anaranjado (rendimiento: 73%).

LCMS (Método A) MH^+ = 306,1, RT = 6,88 min

Etapa 5.8. 5-(propan-2-il)-7-(pirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una disolución de 7-bromo-5-(propan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (0,25 g, 0,82 mmol) en 8 mL de DMF dispuesta en un reactor de microondas se le añaden carbonato de cesio (0,8 g, 2,5 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,25 g, 1,22 mmol) y el catalizador $PdCl_2(dppf)$ (60 mg, 0,08 mmol). El reactor se cierra herméticamente y la mezcla se agita durante 20 minutos a 150°C bajo irradiación de microondas. El medio de reacción se diluye con una mezcla de EtOAc/THF (50/50) y se lava con agua y después con disolución saturada acuosa de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH:: 100/0 a 90/10), se obtienen 45 mg de un sólido blanco (rendimiento: 19%).

LCMS (Método A): MH^+ = 305,2, RT = 4,98 min

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,92 (d, 2 H) 8,23 - 8,44 (m, 4 H) 8,11 (s, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 5,48 (br. s., 1 H) 1,64 (d, 6 H)

Ejemplo 6: Hidrocloruro de 8-fluoro-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 109)

Etapa 6.1. ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una suspensión de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (50 g, 446 mmol) en 500 mL de DMF se le añaden ácido para-toluenosulfónico (8,48 g, 44 mmol) y DHP (132 mL, 1561 mmol). El medio de reacción se torna amarillo y luego negro después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vierte en disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. La fase acuosa se acidifica hasta pH 3 añadiendo disolución de ácido clorhídrico 6M. El precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua y luego se seca a vacío a 50°C para dar 61,2 g de un polvo blanco (rendimiento: 70%).

LCMS (Método D): MH^+ = 197,1, RT = 0,60 min

Etapa 6.2. fluoruro de ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

5 A una disolución de ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (31,7 g, 61 mmol) en 650 mL de DCM a 0°C se le añaden piridina (77 mL, 0,97 mol) y fluoruro de cianógeno (41 mL, 0,48 mmol) gota a gota. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte en disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua y luego con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad para dar 29,1 g de un aceite pardo (rendimiento: 91%).

LCMS (Método D): [M+NH₄]⁺ = 216,6, RT = 0,95 min

Etapa 6.3. N-(5-cloro-4-fluoro-2-iodofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

10 Se añade t-butoxido de potasio (12,52 g, 111,6 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de 5-cloro-4-fluoro-2-yodoanilina (5,0 g, 22,3 mmol) en 250 mL de THF anhidro bajo nitrógeno. Después de agitar durante 15 minutos, se añade gota a gota una disolución de fluoruro de ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (5,67 g, 24,6 mmol) en 30 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y después se vierte en disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (ciclohexeno/EtOAc:: 95/5 a 80/20), se obtiene un sólido rojo, que se purifica por cromatografía ultrarrápida en fase de amina (DCM) para dar 2,84 g de un sólido blanco (rendimiento: 31 %).

LCMS (Método E): MH⁺ = 404,0, RT = 2,29 min

Etapa 6.4. N-(5-cloro-4-fluoro-2-iodofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida

20 A una disolución de N-(5-cloro-4-fluoro-2-iodofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,26 g, 3,13 mmol) en 55 mL de MeTHF anhidro calentada a 65°C se le añaden t-butoxido de potasio (421 mg, 3,76 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,54 mL, 3,76 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 65°C y después se enfría, se vierte en disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/EtOAc: 100/0 a 95/5), se obtienen 2,32 g de un sólido de color anaranjado (rendimiento: 73%).

LCMS (Método G): MH⁺ = 404,0, RT = 1,82 min

Etapa 6.5. 7-cloro-8-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

30 El catalizador Pd(PPh₃)₄ (630 mg, 0,55 mmol) y acetato de potasio (890 mg, 9,0 mmol) se añaden a una disolución de N-(5-cloro-4-fluoro-2-iodofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (2,2 g, 4,5 mmol) en 10 mL de DMF anhidra dispuesta en un reactor de microondas en nitrógeno. El reactor se cierra herméticamente y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 90°C bajo irradiación de microondas. Se añade otra cantidad de catalizador Pd(PPh₃)₄ (630 mg, 0,55 mmol) y acetato de potasio (890 mg, 9,0 mmol) al medio de reacción, que se agita durante 15 minutos a 110°C bajo irradiación de microondas. La mezcla se enfría, se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/EtOAc: 100/0 a 95/5) y luego (ciclohexeno/EA: 90/10) y DCM (100%), se obtienen 260 mg de un sólido blanco (rendimiento: 57%).

40 LCMS (Método G): MH⁺ = 403,9, RT = 2,59 min

Etapa 6.6. 8-fluoro-7-(pirid-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.6., 2-piridiltri-n-butilestaño (4,40 mL, 11,5 mmol) y el catalizador Pd(tBu₃P)₂ (199 mg, 0,39 mmol) se añaden a una disolución de 7-cloro-8-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (526 mg, 1,30 mmol) en 10 mL de DMF anhidra en nitrógeno dispuesta en un reactor de microondas. El reactor se cierra herméticamente y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. La mezcla se vierte en disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (ciclohexeno/EtOAc:: 90/10 a 70/30 y luego DCM/acetona: 98/2 a 90/10), se obtienen 72 mg de un polvo blanco (rendimiento: 12%).

LCMS (Método E): MH⁺ = 447,0, RT = 2,44 min

Etapa 6.7. Hidrocloruro de 8-fluoro-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 109)

El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. tratando 8-fluoro-7-(pirid-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona con HCl en dioxano (4M). Está en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro; rendimiento 75%).

LCMS (Método D): MH^+ = 363,1, RT = 1,69 min

5 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,81 - 8,83 (m, 1 H) 8,52 (br. s., 1 H) 8,21 (d, 1 H) 8,13 (d, 1 H) 8,03 (td, 1 H) 7,90 - 7,93 (m, 1 H) 7,52 (ddd, 1 H) 5,35 (d, 1H) 5,32 (d, 1H)

Ejemplo 7: 7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 111)

10 Etapa 7.1. 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

15 A una suspensión de 7-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descrita en la Etapa 1.5.] (8,0 g, 18,6 mmol) en 200 mL de DMF se le añade pinacol diborano (18,9 g, 74,4 mmol). La mezcla se calienta hasta 60°C en nitrógeno, seguido de la adición de acetato de potasio (4,6 g, 46,5 mmol) y el catalizador $PdCl_2(dppf)$ (3,04 g, 3,72 mmol). La disolución se calienta durante 3 horas a 60°C y después se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$. Después de la extracción con EtOAc. la fase orgánica se lava con agua y con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. Se obtiene un aceite negro, al que se le añade éter diisopropílico, lo que conduce a la formación de un sólido negro. Después de filtrar y concentrar el filtrado, se obtiene un aceite amarillo que se recoge en una mezcla de éter de petróleo (40-65°C)/éter diisopropílico, conduciendo a la precipitación de un sólido amarillo pálido. Después de separar por filtración y secar el precipitado a vacío, se obtienen 5,10 g de un sólido amarillo pálido (primera cosecha).

25 El filtrado se concentra. Se añaden disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y THF al 10% al aceite amarillo obtenido. La mezcla se agita vigorosamente durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se acidifica con disolución de ácido clorhídrico molar y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad para dar un sólido amarillo, que se recoge en éter de petróleo. Después de separar por filtración y secar a vacío, se obtiene 1,44 g de un sólido blanco (segunda cosecha).

30 Las dos cosechas se combinan y recogen en éter diisopropílico. Después de separar por filtración y secar, se obtienen 6,54 g de un polvo blanco (rendimiento: 74%).

LCMS (Método F): MH^+ = 478,0, RT = 2,80 min

Etapa 7.2. 7-(2-cloropirid-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(2-cloropirid-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

35 A una disolución de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (100 mg, 0,1 mmol) en 3 mL de DMF en nitrógeno a 95°C se le añaden el catalizador $PdCl_2(dppf)$ (17 mg, 0,02 mmol), carbonato de cesio (136 mg, 0,42 mmol), 0,5 mL de agua desgaseada y 3-bromo-2-cloropiridina (40 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a 95°C en nitrógeno, se enfría a temperatura ambiente, se concentra y se recoge en EtOAc. La disolución se lava con agua y luego con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a sequedad para dar una cera negra. Después de la purificación sobre sílice por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH: 100/0 a 95/5), se obtienen 38 mg de un sólido amarillo (rendimiento:79%)

40 LCMS (Método G): MH^+ = 463,3, RT = 1,66 min

Etapa 7.3. 7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

45 A una disolución de 7-(2-cloropirid-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(2-cloropirid-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (1,6 g, 3,46 mmol) en 34 mL de DCM, se le añade disolución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (8,5 mL, 34,6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentra a sequedad. Después de la purificación sobre sílice por cromatografía ultrarrápida en fase de amina (DCM/EtOH: 100/0 a 90/10), se obtienen 189 mg de un sólido blanco (rendimiento:15%)

50 LCMS (Método A): MH^+ = 379,2, RT = 6,91 min

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,51 (dd, 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 8,29 (d, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,61 (dd, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 5,36 (d, 1 H) 5,31 (dd, 1 H)

Ejemplo 8: Hidrocloruro de 8-cloro-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 194)

Etapa 8.1. 8-cloro-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

5 A una suspensión de 7-(pirid-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descrita en la Etapa 1.5.] (1,6 g, 3,73 mmol) en 32 mL de ácido acético se le añade N-clorosuccinimida (2,49 g, 18,67 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80°C, se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a sequedad para dar un sólido amarillo, que se disuelve en DCM. La disolución se lava con disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y luego con disolución saturada, acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar un sólido amarillo. El sólido se recoge en DCM. Después de separar por filtración y secar, se obtienen 542 mg de un sólido blanco (rendimiento: 35%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 379,2, RT = 6,93 min

Etapa 8.2. Hidrocloruro de 8-cloro-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

15 A una disolución de 8-cloro-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (532 mg, 1,40 mmol) en una mezcla de DCM/MeOH (50/50) se le añade una disolución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (3,5 mL, 14,1 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente y luego se filtra y se seca a vacío para dar 420 mg de un polvo blanco (hidrocloruro, 0,06 H₂O; Rendimiento: 72%)

LCMS (Método A): MH⁺ = 379,2, RT = 6,91 min

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,77 - 8,83 (m, 1 H) 8,52 (br. s., 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,06 (td, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,54 - 7,59 (m, 1 H) 5,35 (d, 1 H) 5,30 (d, 1 H)

Ejemplo 9: Hidrocloruro de 8-bromo-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 195)

25 Etapa 9.1. 8-bromo-7-(pirid-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 8-bromo-7-(pirid-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

30 A una disolución de 7-(pirid-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descrita en la Etapa 1.5.] (100 mg, 0,23 mmol) en 2 mL de acetonitrilo dispuesta en un reactor de microondas bajo nitrógeno se le añaden N-bromosuccinimida (50 mg, 0,28 mmol) y el catalizador Pd(OAc)₂ (2,6 mg, 0,01 mmol). El reactor se cierra herméticamente y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 100°C bajo irradiación de microondas en nitrógeno. Ya que la reacción está incompleta, se añaden más N-bromosuccinimida (17 mg, 0,1 mmol) y catalizador Pd(OAc)₂ (2,6 mg, 0,01 mmol) a la mezcla de reacción, que se agita durante otros 10 minutos a 100°C bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluye en EtOAc, y la disolución se lava con agua y luego con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/EtOAc: 90/10 a 80/20), se obtienen 72 mg de un sólido amarillo (rendimiento: 43%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 507,0, RT = 8,88 min

Etapa 9.2. Hidrocloruro de 8-bromo-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

40 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. tratando 8-bromo-7-(pirid-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 8-bromo-7-(pirid-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona con HCl 4M en dioxano, en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro, 0,4 H₂O; rendimiento 94%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 425,2, RT = 7,00 min

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,77 - 8,84 (m, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,51 (br. s., 1 H) 8,04 - 8,17 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,75 (dd, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 1 H) 5,33 (d, 1 H) 5,29 (d, 1 H)

Ejemplo 10: Hidrocloruro de 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo (compuesto 201)

50 Etapa 10.1. 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo y 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo

8-Bromo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [obtenido de acuerdo con los protocolos descritos en la Etapa 4.2. con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo y Etapa 9.1.] (1,0 g, 1,88 mmol), cianuro de zinc (0,66 g, 5,64 mmol), el catalizador Pd(PPh₃)₄ (390 mg, 0,34 mmol) y 16 mL de DMF anhidra se introducen sucesivamente en un reactor de microondas bajo nitrógeno. El reactor se cierra herméticamente y la mezcla se agita vigorosamente durante 10 minutos a 180°C bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla se vierte en disolución saturada acuosa de NaHCO₃. Después de la extracción con EtOAc. la fase orgánica se lava con agua y con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (éter diisopropílico/EtOAc: 90/10 a 20/80 y luego éter diisopropílico/EtOAc: 50/50), se obtienen 342 mg de un polvo blanco (rendimiento: 36%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 500,0, RT = 8,59 min

Etapa 10.2. Hidrocloruro de 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo

El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4.3, comenzando con 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo y 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo, en la forma de un polvo blanco (1,8 hidrocloruro; rendimiento 15%).

LCMS (Método C): MH⁺ = 369,9, RT = 6,82 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,92 (d, 2 H) 8,80 (s, 1 H) 8,61 (br. s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,90 (d, 2 H) 5,47 (d, 1 H) 5,43 (d, 1 H)

Ejemplo 11 : Hidrocloruro de ácido 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carboxílico (compuesto 202)

Una disolución de 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo y 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo [descrita en la Etapa 10.1] (0,23 g, 0,46 mmol) en una mezcla de 5 mL de ácido acético y 5 mL de ácido clorhídrico concentrado se agita durante 80 minutos a 160°C. La mezcla se concentra a sequedad. El residuo pardo obtenido se recoge en MeOH y precipita a partir de éter etílico. Después de separar por filtración y secar a vacío, se obtienen 182 mg de un polvo de color beis (hidrocloruro, 2,8 H₂O; Rendimiento: 93%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 389,0, RT = 4,37 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13,33 (br. s., 1 H) 8,88 - 8,97 (m, 3 H) 8,55 (br. s., 1 H) 7,96 (d, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 5,40 (d, 1 H) 5,36 (d, 1 H)

Ejemplo 12: Hidrocloruro de ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico (compuesto 203)

Etapa 12.1. ácido 3-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico y ácido 3-[4-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico

Se añade hidróxido sódico (1M) (3,1 mL, 3,1 mmol) a una disolución de 3-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxilato de metilo [obtenida mediante el procedimiento descrito en la Etapa 7.2.] (1,0 g, 2,06 mmol) en 15 mL de DMSO a 40°C. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 40°C y luego se vierte en agua y se acidifica con 30 mL de disolución 0,1M de ácido clorhídrico para alcanzar pH = 3-4. Después de la extracción con EtOAc, la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad para dar 890 mg de un sólido blanco (rendimiento: 92%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 473,1, RT = 6,73 min

Etapa 12.2. Hidrocloruro de ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico (compuesto 203)

A una disolución de ácido 3-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico y ácido 3-[4-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol) en 1 mL de DCM se le añade una disolución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,26 mL, 1,06 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtra. El sólido se lava con DCM y se seca a vacío para dar 42 mg de un polvo blanco (hidrocloruro; Rendimiento: 93%).

LCMS (Método E): MH^+ = 389,0, RT = 1,58 min

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,68 (dd, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,26 (d, 1 H) 7,99 (dd, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 7,42 (dd, 1 H) 5,35 (d, 1 H) 5,30 (d, 1 H)

5 Ejemplo 13: 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carboxamida (compuesto 205)

10 Una mezcla de ácido 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carboxílico [Ejemplo 11] (38 mg, 0,10 mmol), bicarbonato de amonio (46 mg, 0,59 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (47 mg, 0,22 mmol) en 1 mL de piridina/EtOAc (1/1) se agita a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas y luego se concentra a sequedad. Después de la purificación por HPLC preparativa sobre fase inversa C18 [eluyente A: $H_2O/0,1M$ CH_3COONH_4 (90/10); eluyente B: $CH_3CN/0,1M$ CH_3COONH_4 (90/10); Gradiente A/B: 95/5 a 50/50], se obtienen 3 mg de un polvo blanco (8%).

LCMS (Método C): MH^+ = 388,0, RT = 5,78 min

1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 14,37 (br. s., 1 H) 8,65 - 8,68 (m, 2 H) 8,47 (br. s., 1 H) 8,36 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,53 (br. s., 1 H) 7,48 - 7,50 (m, 2 H) 5,43 (d, 1 H) 5,39 (d, 1 H)

15 Ejemplo 14: Hidrocloruro de 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 206)

Etapa 14.1. 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

20 A una disolución de ácido 3-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico y ácido 3-[4-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico [descrita en la Etapa 12.1.] (100 mg, 0,21 mmol) en 5 mL de THF anhidro a temperatura ambiente en nitrógeno se le añaden sucesivamente trietilamina (60 μ L, 0,53 mmol), PyBOP[®] (132 mg, 0,25 mmol) y, después de agitar durante 10 minutos, morfolina (22 μ L, 22 mg, 0,25 mmol). La disolución se agita durante 3 horas, se vierte en disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH: 100/0 a 95/5), se obtienen 46 mg de un sólido blanco (rendimiento: 36%).

LCMS (Método A): MH^+ = 542,1, RT = 7,18 min

30 Etapa 14.2. Hidrocloruro de 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

35 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7, comenzando con 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona, en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro, 0,7 H_2O ; rendimiento 78%). LCMS (Método A): MH^+ = 458,1, RT = 5,95 min

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,68 (dd, 1 H) 8,49 (br. s., 1 H) 8,28 (d, 1 H) 8,03 (dd, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,66 (dd, 1 H) 7,46 (dd, 1 H) 5,33 (d, 1 H) 5,29 (d, 1 H) 3,45 - 3,52 (m, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 2 H) 3,05 - 3,11 (m, 2 H) 2,98 - 3,04 (m, 2 H)

40 Ejemplo 15: Hidrocloruro de N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida (compuesto 223)

Etapa 15.1 N-{3-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida y N-{3-[4-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida

45 Se añade anhídrido acético (1,28 mL, 13,5 mmol) a una disolución de 7-(2-aminopirid-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(2-aminopirid-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descrita en la Etapa 2.1.] (3,0 g, 6,77 mmol) en 34 mL de piridina calentada a 80°C. Después de agitar a 80°C durante 2,5 horas, el medio de reacción se enfría y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/EtOAc: 100/0 a 70/30), se obtienen 2,1 g de un polvo blanco (rendimiento 63%)

LCMS (Método A): MH^+ = 486,2, RT = 6,69 min

Etapa 15.2. Hidrocloruro de N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida

5 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3.4, comenzando con N-{3-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida y N-{3-[4-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida, en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro, 1,5 H₂O; rendimiento 66%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 402,0, RT = 5,56 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,34 (s, 1 H) 8,52 (dd, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,28 (d, 1 H) 8,05 (dd, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 7,48 (dd, 1 H) 5,33 (d, 1 H) 5,29 (d, 1 H) 1,91 (s, 3 H)

10 Ejemplo 16: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida (compuesto 232)

Etapa 16.1. N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida y N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida

15 Se añade cloruro de metanosulfonilo (33 μL, 0,41 mmol) a una disolución de 7-(2-aminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(2-aminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 7.2. comenzando con 2-cloroanilina y 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 7.1. comenzando con 7-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona descrita en la Etapa 3.1.] (0,20 g, 0,41 mmol) en 2 mL de piridina a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, el medio de reacción se vierte en disolución de ácido clorhídrico molar y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (ciclohexeno/EtOAc:: 100/0 a 50/50), se obtienen 195 mg de un polvo blanco (rendimiento: 84%).

25 LCMS (Método A): MH⁺ = 567,0, RT = 9,70 min

Etapa 16.2. N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida

30 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4.3. comenzando con N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida y N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida, en la forma de un polvo blanco (rendimiento 74%).

LCMS (método B): MH⁺ = 437,1, RT = 13,31 min

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 14,29 (br. s., 1 H) 9,08 (br. s., 1 H) 8,39 (br. s., 1 H) 8,24 (d, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,37 - 7,56 (m, 5 H) 5,35 (d, 1 H) 5,33 (d, 1 H) 2,74 (s, 3 H)

Ejemplo 17: Hidrocloruro de N-metil-N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida (compuesto 241)

40 Etapa 17.1. N-metil-N-{3-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida y N-metil-N-{3-[4-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida

45 N-{3-[4-Oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida y N-{3-[4-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida [descrita en la Etapa 15.1] (0,69 g, 1,43 mmol) y yoduro de metilo (0,27 mL, 4,33 mmol) se añaden sucesivamente a hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 0,17 g, 4,33 mmol) en 16 mL de DMF anhidra en nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se vierte en disolución de sulfato de hidrógeno y potasio molar y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y con disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/EtOAc: 100/0 a 50/50), se obtiene 0,57 g de un polvo blanco (rendimiento: 80%).

50 LCMS (Método A): MH⁺ = 500,3, RT = 1,16 min

Etapa 17.2. Hidrocloruro de N-metil-N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida

El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. comenzando con N-metil-N-{3-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida y N-metil-N-{3-[4-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida, en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro, 1 H₂O; rendimiento 58%).

5 LCMS (Método A): MH⁺ = 416,1, RT = 6,15 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,62 (d, 1 H) 8,46 (br. s., 1 H) 8,26 (d, 1 H) 8,03 (d, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,63 (dd, 1 H) 7,38 (d, 1 H) 5,27 - 5,41 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 1,70 (s, 3 H)

Ejemplo 18: Hidrocloruro de 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 244)

10 Etapa 18.1. 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

15 Una disolución de 7-(2-fluoropirid-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(2-fluoropirid-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (1,0 g, 2,16 mmol) en 11 mL de homopiperazina se calienta durante 4 horas a 180°C bajo irradiación de microondas en un reactor cerrado herméticamente. La disolución se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua. El precipitado blanco formado se separa por filtración y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/EtOH:100/0 a 70/30). Se obtienen 745 mg de un sólido blanco (rendimiento: 66%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 527,4, RT = 5,90 min

20 Etapa 18.2. Hidrocloruro de 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 244)

25 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. comenzando con 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona, en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro, 1 H₂O; rendimiento 75%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 443,2, RT = 5,13 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,90 (br. s., 2 H) 8,44 (br. s., 1 H) 8,28 (d, 1 H) 8,24 (dd, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,68 (d, 1 H) 7,47 (dd, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 5,35 (d, 1 H) 5,31 (d, 1 H) 3,58 - 3,62 (m, 2 H) 3,13 - 3,24 (m, 4 H) 2,98 - 3,06 (m, 2 H) 1,80 - 1,89 (m, 2 H)

30 Ejemplo 19: Hidrocloruro de 7-[2-(piperidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 245)

Etapa 19.1. 7-[2-(piperidin-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(piperidin-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

35 Una disolución de 7-(2-fluoropirid-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(2-fluoropirid-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (0,4 g, 0,896 mmol) y ciclohexilamina (0,76 g, 8,96 mmol) en 5 mL de NMP se calienta durante 2 horas a 185°C en un reactor cerrado herméticamente bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación sobre sílice por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH: 100/0 a 90/10), se obtienen 232 mg de producto en la forma de un sólido (rendimiento: 51%).

LCMS (Método E): MH⁺ = 512,1, RT = 2,01 min

45 Etapa 19.2. Hidrocloruro de 7-[2-(piperidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. comenzando con 7-[2-(piperidin-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(piperidin-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona, en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro, 1,3 H₂O; rendimiento 86%).

50 LCMS (Método A): MH⁺ = 428,2, RT = 6,13 min

^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,46 (s, 1 H) 8,31 (d, 1 H) 8,23 (dd, 1 H) 7,83 - 7,98 (m, 2 H) 7,62 (d, 1 H) 7,23 (dd, 1 H) 5,35 (d, 1 H) 5,30 (d, 1 H) 3,15 (br. s., 4 H) 1,46 (br. s., 6 H)

Ejemplo 20 : Hidrocloruro de 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 267)

- 5 Etapa 20.1. 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

10 7-(2-Cloropirid-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(2-cloropirid-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descritas en la Etapa 7.2.] (0,4 g, 0,86 mmol), terc-butóxido de sodio (0,83 g, 8,64 mmol), 1-ciclopropilpiperazina (0,69 g, 3,46 mmol), 9 mL de DMF anhidra y el catalizador $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})_2]$ (0,14 g, 0,18 mmol) se introducen sucesivamente en un reactor de microondas bajo argón. El reactor se cierra herméticamente y la mezcla se agita durante 30 minutos a 100°C bajo irradiación de microondas. La mezcla se enfría y se adsorbe en sílice. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/EtOAc: 100/0 a 50/50), se obtienen 75 mg de un polvo amarillo (rendimiento: 16%).

15 LCMS (Método E): MH^+ = 553,0, RT = 1,92 min

Etapa 20.2. Hidrocloruro de 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

20 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. comenzando con 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona, en la forma de un polvo blanco (3 hidrocloruro, 3H $_2$ O; rendimiento 70%).

LCMS (Método A): MH^+ = 469,2, RT = 5,32 min

25 ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10,57 (br. s., 1 H) 8,46 (br. s., 1 H) 8,28 - 8,33 (m, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,71 - 7,75 (m, 2 H) 7,19 (dd, 1 H) 5,38 (d, 1 H) 5,34 (d, 1 H) 3,53 (d, 2 H) 3,38 (d, 2 H) 3,03 - 3,24 (m, 4 H) 2,85 (br. s., 1 H) 1,04 (br. s., 2 H) 0,70 - 0,78 (m, 2 H)

Ejemplo 21: Hidrocloruro de 7-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 270)

- 30 Etapa 21.1. 7-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

35 A una disolución de 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descrita en la Etapa 18.1] (0,2 g, 0,38 mmol) en 17 mL de MeOH se le añade formaldehído (0,356 mL, 3,80 mmol) y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade NaBH $_4$ (72 mg, 1,90 mmol) en porciones a 0°C, y se observa evolución gaseosa. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na $_2$ SO $_4$ y se concentra a sequedad. El sólido blanco obtenido se recoge en éter diisopropílico y, después de separar por filtración, se obtienen 142 mg de producto en la forma de un polvo blanco (rendimiento: 70%).

40 LCMS (Método C): MH^+ = 541,2, RT = 7,68 min

Etapa 21.2. Hidrocloruro de 7-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

45 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. comenzando con 7-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona, en la forma de un polvo blanco (2 hidrocloruro, 5,5 H $_2$ O; Rendimiento: 28%).

LCMS (Método A): MH^+ = 457,2, RT = 5,21 min

50 ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,61 (br. s., 1 H) 8,40 (br. s., 1 H) 8,18 - 8,29 (m, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 7,45 (d, 1 H) 7,01 (dd, 1 H) 5,26 - 5,42 (m, 2 H) 2,91 - 4,04 (m, 8 H) 2,73 - 2,80 (m, 3 H) 1,90 (br. s., 2 H)

Ejemplo 22: Hidrocloruro de 7-[2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 271)

Etapa 22.1. 7-[2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

5 A una disolución de 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descrita en la Etapa 18.1] (0,1 g, 0,19 mmol) disuelta en 8 mL de MeOH se le añade (1-metoxiciclopropoxi)trimetilsilano (36,5 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguida de adición de NaBH₃CN (24 mg, 0,38 mmol). Se observa evolución gaseosa, y la mezcla se agita durante 72 horas. La mezcla resultante se vierte en disolución acuosa, se extrae con EtOAc, se lava con disolución saturada, acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Se obtienen 85 mg de un sólido blanco (rendimiento: 78%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 567,1, RT = 6,11 min

Etapa 22.2. Hidrocloruro de 7-[2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

15 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. comenzando con 7-[2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona, en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro, 3,6 H₂O; rendimiento 57%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 483,2, RT = 5,36 min

20 ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,95 (br. s., 1 H) 8,44 (br. s., 1 H) 8,19 - 8,29 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 7,66 (dd, 1 H) 7,46 (d, 1 H) 7,02 (dd, 1 H) 5,33 (q, 2 H) 3,54 (br. s., 2 H) 3,12 - 3,47 (m, 4 H) 3,06 (br. s., 2 H) 2,88 (br. s., 1 H) 1,96 (br. s., 2 H) 1,00 - 1,06 (m, 2 H) 0,72 - 0,84 (m, 2 H)

Ejemplo 23 : 7-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 272)

25 Etapa 23.1. 7-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

30 A una disolución de trifluoruro de dietilaminoazufre (32 mg, 0,20 mmol) en 4 mL de DCM enfriada a -70°C se le añade 7-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 18.1. comenzando con pirrolidin-3-ol] (85 mg, 0,17 mmol) disuelta en 3 mL de DCM. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añade disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrae la mezcla resultante con DCM. La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación sobre sílice por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH: 100/0 a 90/10), se obtienen 38 mg de un sólido blanco (rendimiento: 43%).

LCMS (Método E): MH⁺ = 516,1, RT = 1,89 min

Etapa 23.2. Hidrocloruro de 7-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

40 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. comenzando con 7-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirid-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirid-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona, en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro, H₂O; rendimiento 47%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 432,1, RT = 5,50 min

45 ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,45 (br. s., 1 H) 8,26 (d, 1 H) 8,17 (dd, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,76 (br. s., 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,02 (br. s., 1 H) 5,15 - 5,39 (m, 3 H) 3,18 - 3,48 (m, 4 H) 1,83 - 2,22 (m, 2 H)

Ejemplo 24 : 7-(2-hidroxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 274)

50 Etapa 24.1. 7-(2-metoxipirid-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(2-metoxipirid-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una disolución de 7-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona [descrita en la Etapa 1.4.] (0,40 g, 0,93 mmol)

disuelta en 10 mL de DMF dispuesta en un reactor de microondas se le añaden ácido 2-metoxi-3-piridinaborónico (0,284 g, 1,86 mmol), Cs₂CO₃ (1,2 g, 3,72 mmol), 1 mL de agua desgaseada y el catalizador PdCl₂(dppf) (0,159 mg, 0,2 mmol). El reactor se cierra herméticamente y la mezcla se agita durante 10 minutos a 110°C bajo irradiación de microondas en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría, se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Después de la purificación sobre sílice por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH: 100/0 a 90/10), se obtienen 103 mg de un sólido amarillo (rendimiento: 24%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 459,2, RT = 9,04 min

Etapa 24.2. 7-(2-hidroxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

A una disolución de 7-(2-metoxipirid-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(2-metoxipirid-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (90 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de DCM/MeOH (50/50) se le añade disolución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano anhidro (2 mL, 2,45 mmol). La disolución se agita durante 10 días a la temperatura ambiente y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado formado se separa mediante filtración y se lava con EtOH. Se obtienen 52 mg de un sólido blanco (rendimiento: 65%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 361,0, RT = 5,91 min

¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 14,30 (br. s., 1 H) 11,92 (br. s., 1 H) 8,20 - 8,80 (m, 1 H) 8,17 (d, 1 H) 8,08 (br. s., 1 H) 7,85 (d, 2 H) 7,48 (d, 1 H) 6,38 (t, 1 H) 5,31 (q, 2 H)

Ejemplo 25 : Hidrocloruro de 7-(1-oxidopirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (compuesto 275)

Etapa 25.1. 7-(1-oxidopirid-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(1-oxidopirid-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

Se añade ácido meta-cloroperbenzoico (585 mg, 2,62 mmol) a 0°C a una suspensión de 7-(pirid-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(pirid-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (280 mg, 0,65 mmol) en 5 mL de DCM. La mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después de la purificación sobre sílice por cromatografía ultrarrápida en fase de amina (DCM/EtOAc: 95/5 a 80/20 y luego DCM/EtOH: 95/5), se obtienen 120 mg de un polvo blanco (rendimiento: 43%).

LCMS (Método A): MH⁺ = 445,2, RT = 6,69 min

Etapa 25.2. Hidrocloruro de 7-(1-oxidopirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1.7. tratando 7-(1-oxidopirid-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona y 7-(1-oxidopirid-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona con HCl 4M en dioxano, en la forma de un polvo blanco (hidrocloruro, 1 H₂O; rendimiento 99%).

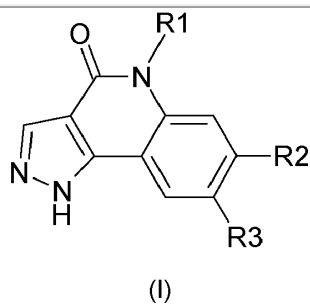
LCMS (Método A): MH⁺ = 361,2, RT = 5,53 min

¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,48 (br. s., 1 H) 8,39 - 8,43 (m, 1 H) 8,27 (d, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,92 (d, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 5,36 (d, 1 H) 5,31 (d, 1 H)

La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de una serie de compuestos de fórmula (I). En esta tabla:

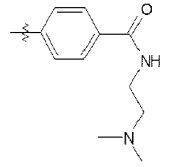
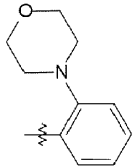
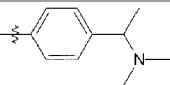
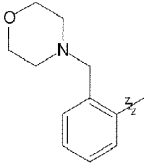
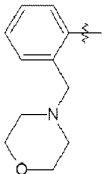
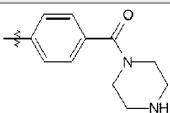
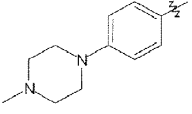
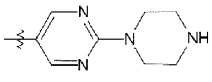
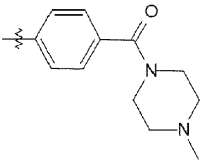
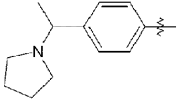
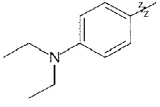
- Me, Et, Pr, c-Pr y i-Pr representan, respectivamente, grupos metilo, etilo, propilo, ciclopropilo e isopropilo;
- en la columna "sal" "/" representa un compuesto en la forma de la base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en la forma de hidrocloruro, y "TFA" representa un compuesto en la forma de la sal de ácido trifluoroacético.

Tabla

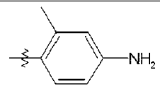
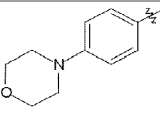
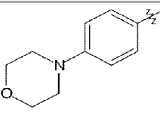
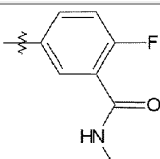
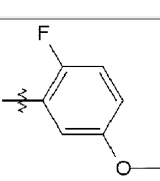
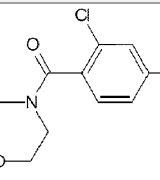
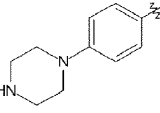
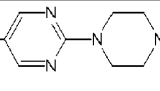
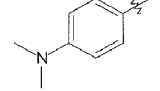
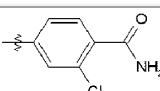
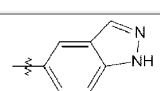
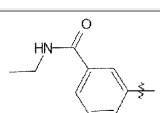


Compuesto N°	R1	R2	R3	Ruta sintética	MH+	TR (min)	Método LCMS	Sal
1 (Ej. 1)	CH ₂ CF ₃	2-Piridilo	H	A	345,0	6,63	A	HCl
2 (Ej. 2)	CH ₂ CF ₃		H	A	360,1	4,83	A	HCl
3	CH ₂ CF ₃		H	A	362,1	1,12	H	/
4	Et	2-Piridilo	H	A	291,2	2,17	J	TFA
5	Et		H	A	308,3	7,16	A	I
6	CH ₂ CF ₃	4-Piridilo	H	A	345,0	5,25	A	HCl
7	Et	4-Piridilo	H	A	291,1	2,02	J	HCl
8	Et		H	A	333,2	2,97	J	TFA
9	Et		H	A	418,3	2,27	J	TFA
10	Et		H	A	374	2,29	J	TFA
11	Et		H	A	388	2,34	J	TFA
12	CH ₂ CF ₃		H	A	457,2	6,73	A	/

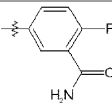
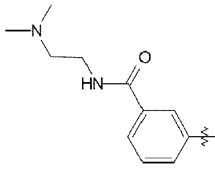
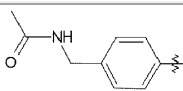
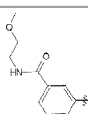
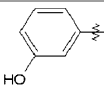
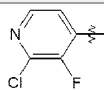
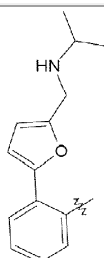
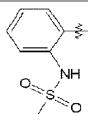
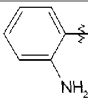
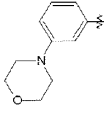
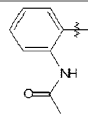
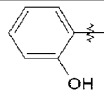
ES 2 605 152 T3

13	Et		H	A	404,3	2,25	J	TFA
14	CH ₂ CF ₃		H	A	429,1	8,12	A	HCl
15	Et		H	A	361,3	2,30	J	TFA
16	CH ₂ CF ₃		H	A	443,0	5,33	A	HCl
17	Et		H	A	389,2	2,19	I'	TFA
18	Et		H	A	402	2,08	I'	TFA
19	CH ₂ CF ₃		H	A	442,0	5,26	A	HCl
20	Et		H	A	376,3	2,65	I'	TFA
21	Et		H	A	416,3	2,18	J	TFA
22	Et		H	A	387,3	2,22	I'	TFA
23	CH ₂ CF ₃		H	A	415,0	6,81	A	HCl

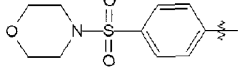
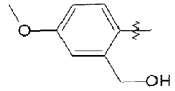
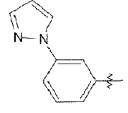
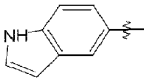
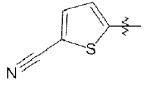
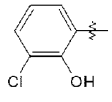
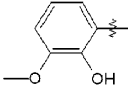
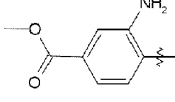
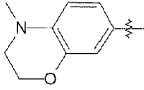
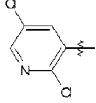
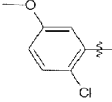
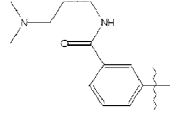
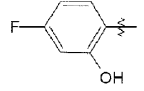
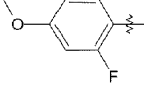
ES 2 605 152 T3

24	Et		H	A	319	2,63	I	TFA
25	CH ₂ CF ₃		H	A	429,1	7,64	A	HCl
26	Et		H	A	375,2	2,59	I'	TFA
27	Et		H	A	365	2,44	I'	/
28	Et		H	A	338	3,20	J	/
29	Et		H	A	437,2	2,79	J	/
30	CH ₂ CF ₃		H	A	428,1	5,22	A	HCl
31	Et		H	A	390	2,08	I'	TFA
32	CH ₂ CF ₃		H	A	387,0	7,62	A	HCl
33	Et		H	A	367,2	2,54	J	/
34	Et		H	A	330,2	2,39	I'	/
35	Et		H	A	361,2	3,49	J	/

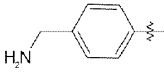
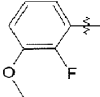
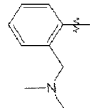
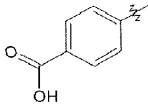
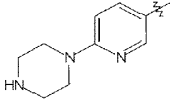
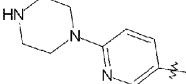
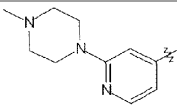
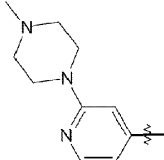
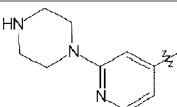
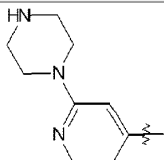
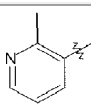
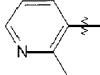
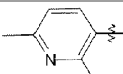
ES 2 605 152 T3

36	Et		H	A	351,2	2,32	I'	/
37	Et		H	A	404,2	2,29	J	TFA
38	Et		H	A	361,1	2,31	I'	/
39	Et		H	A	391,2	3,43	J	/
40	CH2CF3		H	A	360,1	1,01	H	/
41	CH2CF3		H	A	397,0	1,09	H	/
42	CH2CF3		H	A	481,2	5,93	A	HCl
43	Et		H	A	383,2	2,74	J	/
44	Et		H	A	305,2	2,45	J	TFA
45	Et		H	A	375,2	2,84	J	TFA
46	Et		H	A	347,2	2,55	J	/
47	Et		H	A	306,2	2,84	J	/

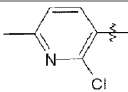
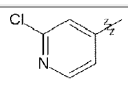
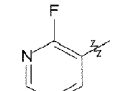
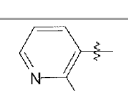
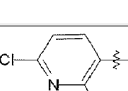
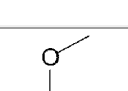
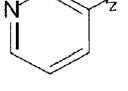
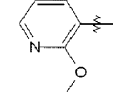
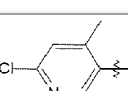
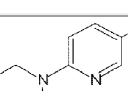
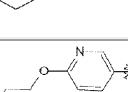

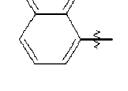
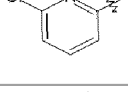
ES 2 605 152 T3

48	Et		H	A	439,2	2,92	J	/
49	CH ₂ CF ₃		H	A	404,1	1,02	H	/
50	Et		H	A	56,2	3,14	J	TFA
51	Et		H	A	329	2,99	J	TFA
52	Et		H	A	321,1	3,05	J	/
53	CH ₂ CF ₃		H	A	394,1	1,1	H	/
54	Et		H	A	336,1	2,7	I'	/
55	CH ₂ CF ₃		H	A	417,1	1,05	H	/
56	Et		H	A	361,1	4,09	I'	TFA
57	CH ₂ CF ₃		H	A	411,0	1,12	H	/
58	Et		H	A	354,1	3,07	I'	/
59	Et		H	A	418,2	2,17	I'	TFA
60	Et		H	A	324,1	2,69	I'	/
61	Et		H	A	338,1	3,27	J	/

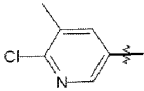
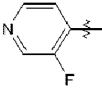
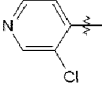
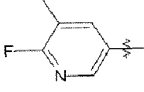
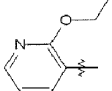
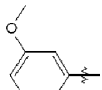
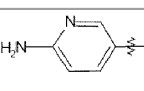
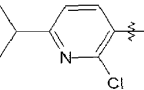
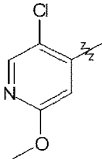
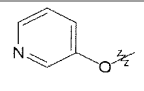
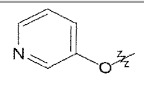
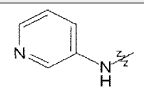
ES 2 605 152 T3

62	Et		H	A	319,2	2,65	J	TFA
63	Et		H	A	338,1	2,98	I'	/
64	Et		H	A	347,2	2,17	I'	TFA
65	Et		H	A	334,2	6,24	A	HCl
66	CH ₂ CF ₃		H	A	429,1	4,99	A	HCl
67	Et		H	A	375,3	2,05	J	TFA
68	CH ₂ CF ₃		H	A	443,2	6,51	A	HCl
69	Et		H	A	389	2,56	J	TFA
70	CH ₂ CF ₃		H	A	429,1	5,02	A	/
71	Et		H	A	375	2,45	J	TFA
72	CH ₂ CF ₃		H	A	359,2	5,05	A	HCl
73	Et		H	A	305	1,99	J	/
74	Et		H	A	339	2,84	J	/

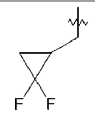
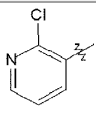
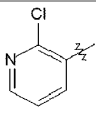
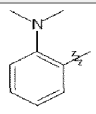
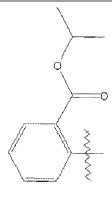
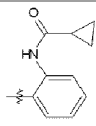
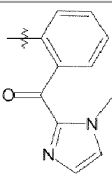
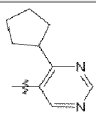
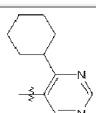
ES 2 605 152 T3

75	CH ₂ CF ₃		H	A	393,1	1,06	H	/
76	CH ₂ CF ₃		H	A	379,2	7,39	A	HCl
77	CH ₂ CF ₃		H	A	363,2	6,96	A	HCl
78	Et		H	A	309,2	2,67	J	/
79	CH ₂ CF ₃		H	A	393,1	1,09	H	/
80	CH ₂ CF ₃		H	A	375,2	7,34	A	/
81	Et		H	A	321,2	2,85	J	/
82	CH ₂ CF ₃		H	A	393,0	1,1	H	/
83	CH ₂ CF ₃		H	A	430,0	6,28	A	HCl
84	Et		H	A	392	2,27	J	TFA
85	Et		H	A	341,2	2,26	I'	TFA
86	CH ₂ CF ₃		H	A	379,2	7,87	A	HCl
87	Et		H	A	341,1	2,3	J	TFA
88	CH ₂ CF ₃		H	A	379,2	7,52	A	HCl

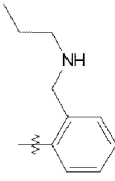
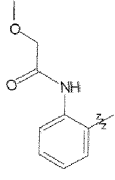
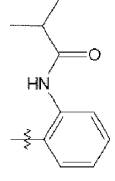
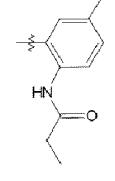
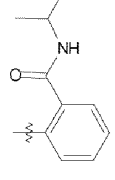
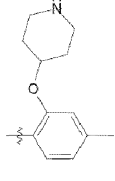
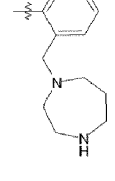
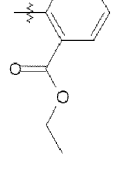
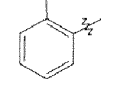
ES 2 605 152 T3

89	CH ₂ CF ₃		H	A	393,1	1,11	H	/
90	Et		H	A	309,1	2,45	J	/
91	Et		H	A	325,1	2,62	J	/
92	Et		H	A	323,2	2,82	J	/
93	Et		H	A	335,2	3,00	J	/
94	Et		H	A	321,2	2,20	J	/
95	Et		H	A	306,1	2,07	J	TFA
96	Et	3-Pyridinyl	H	A	291,1	5,06	A	HCl
97	CH ₂ CF ₃		H	A	421,1	1,17	H	
98	CH ₂ CF ₃		H	A	409,1	8,10	A	
99 (Ej. 3)	CH ₂ CF ₃		H	A	361,2	6,65	A	
100	Et		H	A	307,2	5,72	A	
101	CH ₂ CF ₃		H	A	360,2	4,98	A	
102 (Ej. 4)	CH ₂ CHF ₂	4-Pyridyl	H	B	327,0	4,86	A	
103	CH ₂ cPr	4-Pyridyl	H	B	317,2	5,16	A	
104	n-Pr	4-Pyridyl	H	B	305,0	5,04	A	

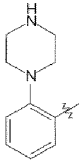
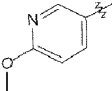
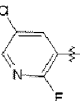
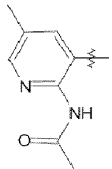
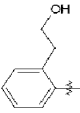
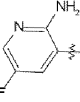
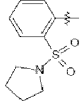
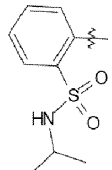
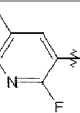
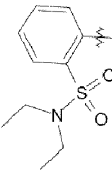
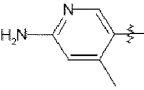
ES 2 605 152 T3

105		4-Pyridyl	H	B	353,2	4,63	A	
106	CH ₂ CH ₂ F	4-Pyridyl	H	B	309,1	4,64	A	
107 (Ej. 5)	i-Pr	4-Pyridyl	H	C	305,1	4,98	A	
108	c-Pr	4-Pyridyl	H	C	303,1	4,67	A	
109 (Ej. 6)	CH ₂ CF ₃	2-Pyridyl	F	D	363,1	1,69	A	
110	CH ₂ CF ₃		Me	D	393,0	1,75	D	
111 (Ej. 7)	CH ₂ CF ₃		H	E	379,2	7,00	A	
112	CH ₂ CF ₃		H	E	387,2	7,37	A	HCl
113	CH ₂ CF ₃		H	E	430,2	1,22	H	/
114	CH ₂ CF ₃		H	E	427,3	2,99	J	/
115	CH ₂ CF ₃		H	E	452,3	2,68	J	/
116	CH ₂ CF ₃		H	E	414,2	3,17	J	/
117	CH ₂ CF ₃		H	E	428,2	3,27	J	/

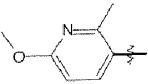
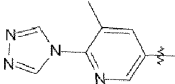
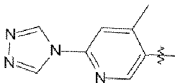
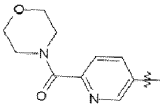
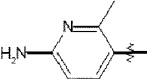
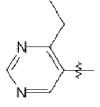
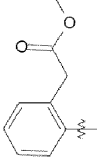
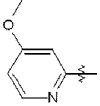
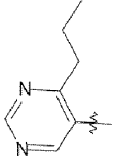
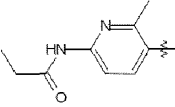
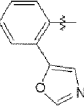
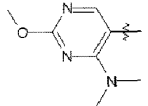
ES 2 605 152 T3

118	CH ₂ CF ₃		H	E	415,3	2,50	J	I
119	CH ₂ CF ₃		H	E	431,3	2,93	J	/
120	CH ₂ CF ₃		H	E	429,3	2,97	J	/
121	CH ₂ CF ₃		H	E	429,2	1,12	H	/
122	CH ₂ CF ₃		H	E	429,3	2,89	J	/
123	CH ₂ CF ₃		H	E	457,3	1,01	H	/
124	CH ₂ CF ₃		H	E	456,1	4,87	A	HCl
125	CH ₂ CF ₃		H	E	416,2	3,35	J	/
126	CH ₂ CF ₃		H	E	359,2	7,16	A	HCl

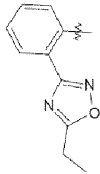
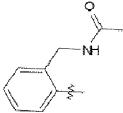
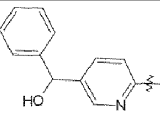
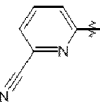
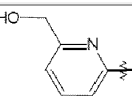
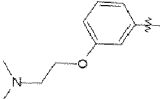
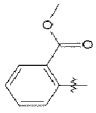
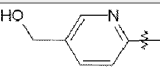
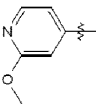
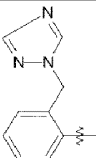
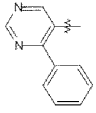
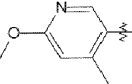
ES 2 605 152 T3

127	CH ₂ CF ₃		H	E	428,1	10,28	B	HCl
128	CH ₂ CF ₃		H	E	375	0,73	H	/
129	CH ₂ CF ₃		H	E	395,0	1,11	H	/
130	CH ₂ CF ₃		H	E	416,2	0,89	H	/
131	CH ₂ CF ₃		H	E	388,1	1,04	H	/
132	CH ₂ CF ₃		H	E	420,1	1,05	H'	/
133	CH ₂ CF ₃		H	E	475,1	1,1	H	/
134	CH ₂ CF ₃		H	E	465,1	1,21	H'	/
135	CH ₂ CF ₃		H	E	377,1	1,06	H	/
136	CH ₂ CF ₃		H	E	479,1	1,12	H	/
137	CH ₂ CF ₃		H	E	416,2	0,93	H	/

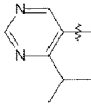
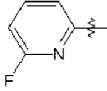
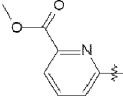
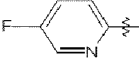
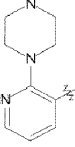
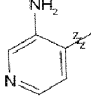
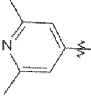

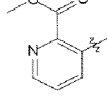
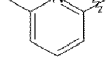
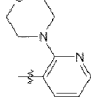
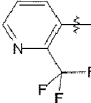
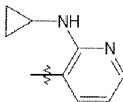
ES 2 605 152 T3

138	CH ₂ CF ₃		H	E	389,1	4,06	I	/
139	CH ₂ CF ₃		H	E	426,1	1,01	H'	/
140	CH ₂ CF ₃		H	E	426,1	1,02	H'	/
141	CH ₂ CF ₃		H	E	458,1	1,03	H'	/
142	CH ₂ CF ₃		H	E	416,2	0,94	H	/
143	CH ₂ CF ₃		H	E	374,1	0,98	H	/
144	CH ₂ CF ₃		H	E	414,0	1,1	H	/
145	CH ₂ CF ₃		H	E	373,1	0,87	H	I
146	CH ₂ CF ₃		H	E	388,1	1,13	H'	I
147	CH ₂ CF ₃		H	E	430,2	1,00	H	/
148	CH ₂ CF ₃		H	E	411,2	1,09	H	/
149	CH ₂ CF ₃		H	E	417,1	0,85	H	/

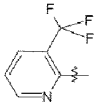
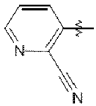
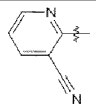
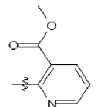
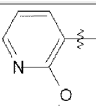
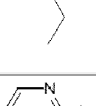
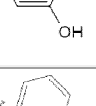
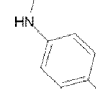
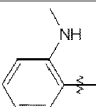
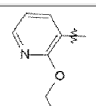
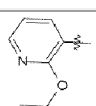
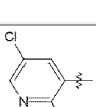
ES 2 605 152 T3

150	CH ₂ CF ₃		H	E	440,1	1,23	H'	/
151	CH ₂ CF ₃		H	E	415,1	1,1	H'	/
152	CH ₂ CF ₃		H	E	451,2	1,16	H'	/
153	CH ₂ CF ₃		H	E	370,1	1,04	H	/
154	CH ₂ CF ₃		H	E	375,1	0,93	H	/
155	CH ₂ CF ₃		H	E	431,2	0,97	H'	/
156	CH ₂ CF ₃		H	E	402,1	1,09	H	/
157	CH ₂ CF ₃		H	E	375,1	0,87	H	/
158	CH ₂ CF ₃		H	E	363,1	1,03	H	/
159	CH ₂ CF ₃		H	E	425,2	1,01	H	/
160	CH ₂ CF ₃		H	E	420,1	1,04	H	/
161	CH ₂ CF ₃		H	E	389,1	1,08	H	/

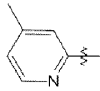
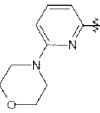
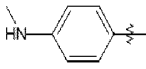
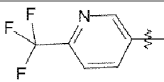
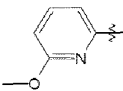
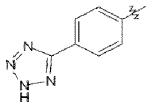
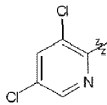
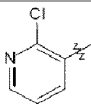
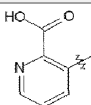
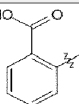
ES 2 605 152 T3

162	CH ₂ CF ₃		H	E	388,2	1,03	H	/
163	CH ₂ CF ₃		H	E	363,0	7,57	A	/
164	CH ₂ CF ₃		H	E	403,1	1,04	H	/
165	CH ₂ CF ₃		H	E	363,1	7,42	A	HCl
166	CH ₂ CF ₃		H	E	443,1	5,32	A	HCl
167	CH ₂ CF ₃		H	E	360,2	4,59	A	HCl
168	CH ₂ CF ₃		H	E	373,1	0,76	H	/
169	CH ₂ CF ₃		H	E	379,2	7,16	A	HCl
170	CH ₂ CF ₃		H	E	403,2	6,49	A	HCl
171	CH ₂ CF ₃		H	E	359,1	6,49	A	HCl
172	CH ₂ CF ₃		H	E	430,3	2,39	J	/
173	CH ₂ CF ₃		H	E	413,1	1,05	H	/
174	CH ₂ CF ₃		H	E	400,3	2,32	J	/

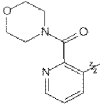
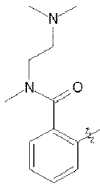
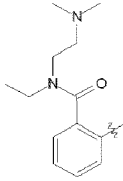
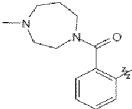
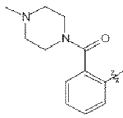
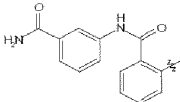
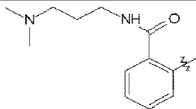
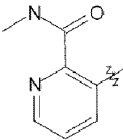
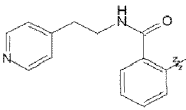
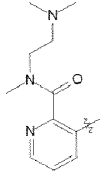
ES 2 605 152 T3

175	CH ₂ CF ₃		H	E	413,1	1,06	H	/
176	CH ₂ CF ₃		H	E	370,1	0,99	H	/
177	CH ₂ CF ₃		H	E	370,1	0,98	H	/
178	CH ₂ CF ₃		H	E	403,2	2,77	J	/
179	CH ₂ CF ₃		H	E	403,2	1,15	H	/
180	CH ₂ CF ₃		H	E	361,3	2,44	I	/
181	CH ₂ CF ₃		H	E	454,3	2,52	J	/
182	CH ₂ CF ₃		H	E	373,2	1,13	H	/
183	CH ₂ CF ₃		H	E	389,1	1,22	H'	/
184	CH ₂ CF ₃		H	E	403,2	1,16	H	/
185	CH ₂ CF ₃		H	E	409,0	1,16	H	/
186	CH ₂ CF ₃		H	E	359,1	0,77	H	/

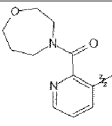
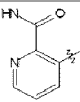
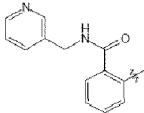
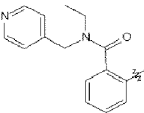
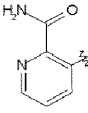
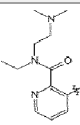
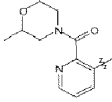
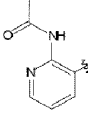
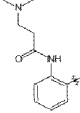
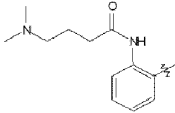
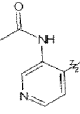
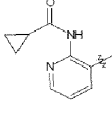
ES 2 605 152 T3

187	CH ₂ CF ₃		H	E	359,1	0,97	H	/
188	CH ₂ CF ₃		H	E	430,2	1,09	H	/
189	CH ₂ CF ₃		H	E	373,1	1,03	H	/
190	CH ₂ CF ₃		H	E	413,1	1,12	H	/
191	CH ₂ CF ₃		H	E	375,1	1,12	H	/
192	CH ₂ CF ₃		H	E	412,2	1,51	D	HCl
193	CH ₂ CF ₃		H	E	413,0	8,19	A	HCl
194 (Ej.8)	CH ₂ CF ₃	2-Pyridyl	Cl	F	379,2	6,91	A	HCl
195 (Ej. 9)	CH ₂ CF ₃	2-Pyridyl	Br	F	425,2	7,00	A	HCl
196	CH ₂ CF ₃	4-Pyridyl	Cl	F	379,0	5,55	A	HCl
197	CH ₂ CF ₃	4-Pyridyl	Br	F	423,0	6,05	A	HCl
198	Et	4-Pyridyl	Cl	F	325,1	2,12	J	HCl
199	CH ₂ CF ₃		Cl	F	413,0	7,54	A	/
200	CH ₂ CF ₃	2-Pyridyl	Me	D	359,2	6,29	A	HCl
201 (Ej. 10)	CH ₂ CF ₃	4-Pyridyl	CN	G	369,9	5,52	C	HCl
202 (Ej.11)	CH ₂ CF ₃	4-Pyridyl	CO ₂ H	H	389,0	4,37	A	HCl
203 (x. 12)	CH ₂ CF ₃		H	I	389	1,58	E	HCl
204	CH ₂ CF ₃		H	I	388,0	7,05	A	/

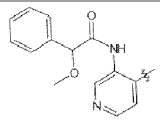
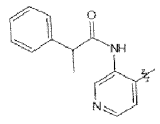
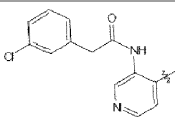
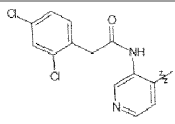
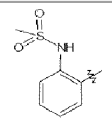
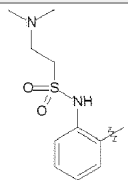
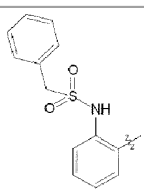
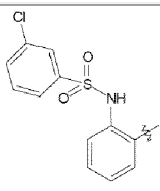
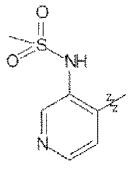
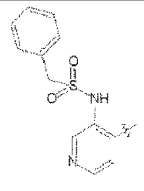
ES 2 605 152 T3

205 (Ej.13)	CH ₂ CF ₃	4-Pyridyl	CONH ₂	J	388,0	5,78	C	/
206 (Ej.14)	CH ₂ CF ₃		H	J	458,1	5,95	A	HCl
207	CH ₂ CF ₃		H	J	472,2	5,46	A	HCl
208	CH ₂ CF ₃		H	J	486,1	5,62	A	HCl
209	CH ₂ CF ₃		H	J	484,2	9,17	A	HCl
210	CH ₂ CF ₃		H	J	470,1	5,31	A	/
211	CH ₂ CF ₃		H	J	506,0	6,79	A	HCl
212	CH ₂ CF ₃		H	J	472,2	5,18	A	HCl
213	CH ₂ CF ₃		H	J	416,2	5,93	A	HCl
214	CH ₂ CF ₃		H	J	492,2	5,26	A	HCl
216	CH ₂ CF ₃		H	J	473,1	4,98	A	HCl

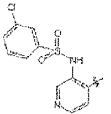
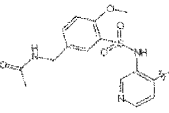
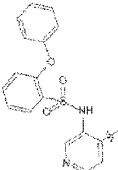
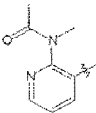
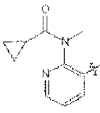
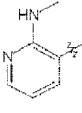
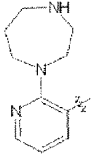
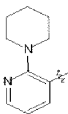
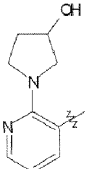
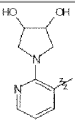
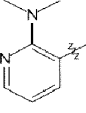
ES 2 605 152 T3

216	CH ₂ CF ₃		H	J	472,0	6,11	A	HCl
217	CH ₂ CF ₃		H	J	402,2	5,84	A	HCl
218	CH ₂ CF ₃		H	J	478,2	5,62	A	HCl
219	CH ₂ CF ₃		H	J	506,2	7,41	C	HCl
220	CH ₂ CF ₃		H	J	388,0	5,81	A	HCl
221	CH ₂ CF ₃		H	J	487,0	5,07	A	HCl
222	CH ₂ CF ₃		H	J	486,1	6,38	A	HCl
223 (Ej. 15)	CH ₂ CF ₃		H	K	402,2	5,56	A	HCl
224	CH ₂ CF ₃		H	K	458,2	8,82	A	HCl
225	CH ₂ CF ₃		H	K	472,2	5,36	A	HCl
226	CH ₂ CF ₃		H	K	402,0	5,3	A	HCl
227	CH ₂ CF ₃		H	K	428,1	5,87	A	HCl


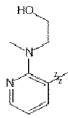
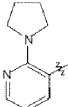
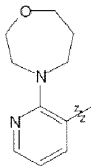
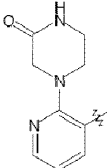
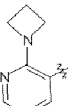
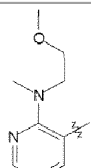
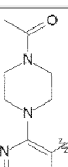
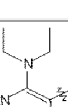
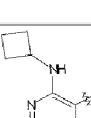
ES 2 605 152 T3

228	CH ₂ CF ₃		H	K	508,2	6,37	A	/
229	CH ₂ CF ₃		H	K	492,1	11,48	B	/
230	CH ₂ CF ₃		H	K	512,3	11,86	B	HCl
231	CH ₂ CF ₃		H	K	546,0	13,00	B	HCl
232 (Ej. 16)	CH ₂ CF ₃		H	L	437,1	13,31	B	/
233	CH ₂ CF ₃		H	L	494,0	7,27	A	HCl
234	CH ₂ CF ₃		H	L	513,0	8,10	A	/
235	CH ₂ CF ₃		H	L	533,0	15,72	B	/
236	CH ₂ CF ₃		H	L	438,0	10,06	B	HCl
237	CH ₂ CF ₃		H	L	514,0	12,64	B	HCl

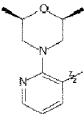
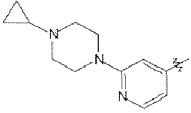
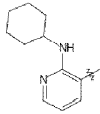
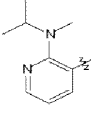
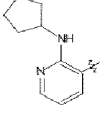
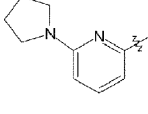
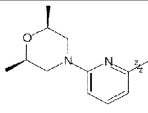
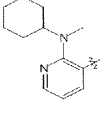
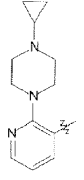
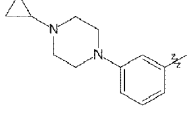
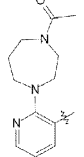
ES 2 605 152 T3

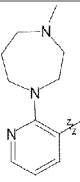
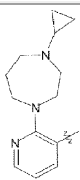
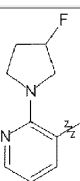
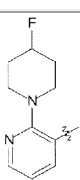
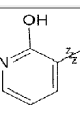
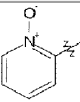

238	CH ₂ CF ₃		H	L	534,0	12,51	B	HCl
239	CH ₂ CF ₃		H	L	601	6,02	A	HCl
240	CH ₂ CF ₃		H	L	592,2	7,64	A	HCl
241 (Ej.17)	CH ₂ CF ₃		H	M	416,1	6,15	A	HCl
242	CH ₂ CF ₃		H	M	442,2	6,48	A	HCl
243	CH ₂ CF ₃		H	M entonces I	374,2	4,81	A	HCl
244 (Ej. 18)	CH ₂ CF ₃		H	N	443,2	5,13	A	HCl
245 (Ej. 19)	CH ₂ CF ₃		H	N	428,2	6,13	A	HCl
246	CH ₂ CF ₃		H	N	430,2	4,86	A	HCl
247	CH ₂ CF ₃		H	N	446,0	0,90	D	HCl
248	CH ₂ CF ₃		H	N	388,2	5,20	A	HCl

ES 2 605 152 T3

249	CH ₂ CF ₃		H	N	402,2	5,53	A	HCl
250	CH ₂ CF ₃		H	N	418,0	5,09	A	HCl
251	CH ₂ CF ₃		H	N	414,1	5,18	A	HCl
252	CH ₂ CF ₃		H	N	444,2	5,72	A	/
253	CH ₂ CF ₃		H	N	443,2	6,14	A	HCl
254	CH ₂ CF ₃		H	N	400,2	4,79	A	HCl
255	CH ₂ CF ₃		H	N	432,2	5,51	A	HCl
256	CH ₂ CF ₃		H	N	471,1	6,20	A	HCl
257	CH ₂ CF ₃		H	N	416,1	6,04	A	HCl
258	CH ₂ CF ₃		H	N	414,2	5,41	A	HCl

ES 2 605 152 T3

259	CH ₂ CF ₃		H	N	458,2	6,80	A	HCl
260	CH ₂ CF ₃		H	N	469,2	5,29	A	/
261	CH ₂ CF ₃		H	N	442,2	5,87	A	HCl
262	CH ₂ CF ₃		H	N	416,2	5,99	A	HCl
263	CH ₂ CF ₃		H	N	428,2	5,65	A	HCl
264	CH ₂ CF ₃		H	N	414,2	7,00	A	HCl
265	CH ₂ CF ₃		H	N	458,1	8,50	A	HCl
266	CH ₂ CF ₃		H	N	456,1	6,35	A	HCl
267 (Ej. 20)	CH ₂ CF ₃		H	N	469,2	5,32	A	HCl
268	CH ₂ CF ₃		H	N	468,1	5,71	A	HCl
269	CH ₂ CF ₃		H	K	485,3	7,12	C	HCl

270 (Ej. 21)	CH ₂ CF ₃		H	O	457,2	5,21	A	HCl
271 (Ej. 22)	CH ₂ CF ₃		H	O	483,2	5,36	A	HCl
272 (Ej. 23)	CH ₂ CF ₃		H	P	432,1	5,50	A	/
273	CH ₂ CF ₃		H	P	446,1	6,67	A	HCl
274 (Ej. 24)	CH ₂ CF ₃		H	Q	361,0	5,91	A	/
275 (Ej. 25)	CH ₂ CF ₃		H	R	361,2	5,53	A	HCl
276	CH ₂ CF ₃		H	R	361,0	5,47	A	HCl

5 Los compuestos de fórmula (I) se sometieron a estudios bioquímicos con el fin de determinar su capacidad de inhibir la enzima metionina-aminopeptidasa2 (ensayo enzimático en la enzima aislada). La actividad inhibidora de los compuestos se validó luego en un ensayo celular (ensayo de proliferación de células HUVEC in vitro inducida con FGF-2 (factor de crecimiento de fibroblastos 2)).

Ensayo enzimático de detección de MetAP2

Para el ensayo enzimático, se obtuvo la proteína MetAP2 humana de un sobrenadante de cultivo de células de insectos (sf9) infectadas con el baculovirus recombinante MetAP2.

10 Antes de realizar el experimento, se procede a la diálisis del sobrenadante de MetAP2 durante 24 horas a 4°C en un tampón (Hepes 10 mM, KCl 100 mM, glicerol al 10%, pH 7,4) en presencia de EDTA (1 mM) durante las primeras 12 horas.

El sobrenadante de diálisis se recupera y se añade manganeso como cofactor a una concentración final de 300 µM.

El ensayo enzimático es un ensayo de dos etapas.

15 Una primera etapa consiste en poner en contacto el compuesto de fórmula (I), la proteína MetAP2 sometida a diálisis y el sustrato (péptido Met-Pro-Arg-pNa sintetizado por Neosystem), la metionina N-terminal de la cual puede escindirse con MetAP2 y que porta en el extremo C-terminal un cromóforo de para-nitroanilina (pNa), que puede ser liberado por sí mismo por otra peptidasa solamente cuando se ha escindido de antemano la metionina N-terminal.

ES 2 605 152 T3

En consecuencia, la segunda etapa consiste en someter a reacción los péptidos escindidos en la etapa precedente con una segunda peptidasa con el fin de liberar el cromóforo. La peptidasa utilizada en esta segunda etapa es catepsina, que proviene del kit TagZyme "DAPase" (Quiagen, 34366).

5 La actividad de MetAP2 es proporcional a la actividad de para-nitroanilina liberada, que se mide por absorbancia a 405 nm.

Los valores CI50 para los compuestos de fórmula (I) son en general inferiores a 550 nM, más particularmente entre 1 y 550 nM e incluso más particularmente entre 1 y 100 nM y/o demuestran inhibición a 100 nM mayor o igual a 34%, según se indica en la tabla siguiente:

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
1	7,53E-09	
2	7,06E-09	
3		34
4	1,55E-07	65
5	2,20E-07	47
6	2,19E-08	73
7	2,00E-07	
8	1,80E-07	73
9		78
10		77
11		76
12	1,21E-08	
13		75
14	8,30E-08	
15		74
16	1,74E-08	
17	1,70E-07	64
18		72
19	3,94E-09	
20		70
21		70
22		69
23	1,51E-07	

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
24		67
25	4,11E-08	
26	1,17E-07	59
27		67
28		67
29		67
30	2,13E-09	
31		64
32	3,94E-08	
33		62
34		62
35		62
36		61
37		60
38		60
39		60
40		40
41		40
42	1,69E-08	71
43	4,45E-08	70
44	1,43E-07	61
45	2,86E-07	64
46	9,03E-08	64
47	8,44E-08	68
48	1,02E-07	68
49		45
50	3,32E-07	66

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
51	3,54E-07	63
52	3,51E-07	55
53		43
54	2,39E-08	74
55		40
56	1,57E-07	69
57		38
58	1,81E-07	71
59	4,64E-08	75
60	5,96E-08	71
61	1,35E-07	68
62	2,00E-08	77
63	5,49E-08	69
64	2,60E-07	61
65	3,20E-07	71
66	3,06E-09	
67	2,29E-08	75
68	4,12E-09	
69	2,41E-08	76
70	5,62E-09	
71	5,25E-08	73
72	7,38E-09	
73	8,43E-08	66
74	5,87E-08	60
75	1,23E-08	
76	1,49E-08	
77	1,92E-08	

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
78	8,35E-08	57
79	2,14E-08	
80	2,27E-08	
81	9,99E-08	59
82	2,51E-08	
83	2,89E-08	
84	3,07E-08	69
85	3,57E-08	77
86	4,17E-08	
87	5,04E-08	70
88	5,10E-08	
89	6,69E-08	
90	8,70E-08	59
91	8,86E-08	65
92	1,06E-07	70
93	2,40E-07	64
94	1,14E-07	57
95	1,42E-07	63
96	1,88E-07	64
97	5,50E-07	
98		36
99	6,19E-08	73
100	3,17E-07	55
101	1,42E-07	76
102	1,09E-07	69
103	1,33E-07	72
104	1,58E-07	71

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
105	2,06E-07	69
106	3,90E-07	65
107	2,74E-07	71
108	8,31E-08	73
109	7,10E-09	
110	1,11E-08	
111	7,42E-09	
112	8,70E-08	
113	2,07E-07	74
114	2,25E-08	76
115	4,01E-08	42
116	2,39E-08	75
117	3,50E-08	77
118	2,03E-08	35
119	1,18E-08	78
120	2,54E-08	75
121	4,29E-09	78
122	5,68E-08	75
123	3,13E-08	77
124	9,22E-09	73
125	3,04E-08	75
126	1,04E-08	72
127	3,05E-08	79
128		41
129		36
130		48
131		46

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
132		46
133		45
134		45
135		45
136		45
137		45
138		44
139		44
140		44
141		44
142		44
143		43
144		43
145		42
146		42
147		42
148		42
149		42
150		42
151		41
152		41
153		41
154		41
155		41
156		41
157		41
158		40

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
159		40
160		40
161		39
162		38
163		38
164		37
165		37
166	7,24E-09	
167	7,64E-09	78
168	8,81E-09	
169	8,83E-09	
170	9,36E-09	
171	1,73E-08	
172	2,40E-08	41
173	2,68E-08	
174	3,33E-08	73
175	4,28E-08	
176	5,19E-08	
177	6,12E-08	
178	6,22E-08	71
179	6,38E-08	
180	7,46E-08	
181	1,02E-07	75
182	1,13E-07	
183	1,13E-07	
184	2,98E-07	
185	4,25E-07	

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
186		43
187		40
188	3,62E-07	
189	6,06E-08	
190	2,94E-07	
191	3,73E-07	
192	2,63E-08	
193	7,20E-08	
194	8,22E-09	
195	2,24E-08	
196	7,77E-09	64
197	1,56E-08	68
198	2,40E-07	68
199	4,90E-09	
200	2,33E-08	
201	1,79E-08	72
202	4,34E-07	58
203	1,64E-07	
204	2,23E-07	
205	1,98E-07	66
206	1,41E-08	
207	9,53E-09	
208	3,64E-08	
209	8,98E-09	
210	1,38E-07	
211	2,67E-07	
212	1,83E-08	73

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
213	1,25E-08	
214	1,29E-08	70
215	1,45E-08	
216	1,47E-08	
217	2,17E-08	
218	2,78E-08	70
219	2,96E-08	75
220	3,62E-08	
221	7,14E-08	
222	4,26E-07	
223	9,01E-09	
224	4,06E-08	
225	3,29E-08	
226	4,68E-09	
227	1,53E-08	
228	5,51E-08	62
229	5,64E-08	71
230	2,06E-07	70
231	2,81E-07	67
232	5,33E-09	64
233	4,99E-09	
234	8,55E-08	64
235	1,60E-07	64
236	9,66E-09	64
237	1,02E-08	67
238	7,63E-08	60
239	8,50E-08	72

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
240	3,07E-07	67
241	2,42E-08	
242	7,52E-08	
243	1,06E-08	
244	6,08E-09	
245	8,28E-08	
246	1,46E-09	
247	6,41E-09	
248	3,87E-09	
249	4,19E-09	
250	4,41E-09	
251	5,34E-09	
252	8,35E-09	
253	9,44E-09	
254	1,30E-08	
255	2,40E-08	
256	2,80E-08	
257	3,11E-08	
258	3,45E-08	
259	3,45E-08	
260	7,09E-08	
261	8,57E-08	
262	8,60E-08	
263	1,06E-07	
264	1,20E-07	
265	2,68E-07	
266	3,82E-07	

Compuesto N°	CI50 (M) de hMETAP2	% inhibición de hMETAP2 a 100 nM
267	4,30E-08	
268	1,14E-07	
269	1,69E-08	
270	6,00E-09	
271	2,43E-08	
272	3,40E-08	
273	3,45E-09	
274	1,13E-08	
275	1,80E-08	
276	6,57E-08	73

Con el fin de determinar la selectividad de los compuestos de fórmula (I) hacia la proteína MetAP1, se realiza un ensayo enzimático en la enzima aislada. La proteína recombinante MetAP1 se produjo en *Escherichia coli*.

El ensayo enzimático de MetAP1 se basa en el mismo principio que el ensayo de MetAP2.

- 5 La actividad de MetAP1 es proporcional a la actividad de para-nitroanilina liberada, que se mide por absorbancia a 405 nm.

Los compuestos de fórmula (I) no demuestran actividad a 10 μ M.

Ensayo de proliferación de células HUVEC in vitro inducida con el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2).

- 10 Se ha demostrado que un inhibidor de angiogénesis, fumagilina, es capaz de inhibir selectivamente la proliferación de las células endoteliales (Wang J. et al., *J. Cell. Bioch.* 2000, vol. 77, 465-473). En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) que exhiben buena actividad en el ensayo enzimático de MetAP2 se evaluaron en un ensayo de proliferación in vitro de células HUVEC inducida con FGF-2.

- 15 Se siembran células endoteliales venosas humanas HUVEC (promocell, C-12200) a un índice de 5000 células por pocillo en placas de 96 pocillos (Biocoat colágeno I cellware, Becton Dickinson 354650) en 200 μ l de medio EBM (Clonatics C3121) con FCS al 2% (suero de ternero fetal) y hEGF (factor de crecimiento epidérmico humano) a 10 μ g/ml y luego se incuban durante 24 horas a 37°C en presencia de CO₂. El medio se aspira luego y se reemplaza con 200 μ l de medio de restricción RPMI1640 (Invitrogen, 31872-025) enriquecido con FCS al 0,5%, glutamina 2 mM, piruvato sódico 2 mM 1x (Invitrogen, 11360-039) y NEAA (aminoácidos no esenciales) 1x (Invitrogen, 11140-035). Las células se disponen luego en contacto con el compuesto de fórmula (I) y FGF-2 en una proporción de 1 ng/ml (R&D System, 133-FB-025). Después de incubar durante 48 horas, se aspira el medio y se reemplaza con el medio de restricción RPMI1640 ya mencionado. Se realiza luego una segunda estimulación. Las células se incuban nuevamente a 37°C en presencia de CO₂. Después de incubar durante 72 horas, se aspira el medio nuevamente y se añaden 100 μ l de ensayo de viabilidad celular luminiscente Titer-GLO™ (Promega, G7571) durante 10 minutos. La cantidad de ATP presente en las células, medida usando un luminómetro, es proporcional al número de células por pocillo correspondiente a la proliferación celular.
- 25

Los valores CI50 para los compuestos de fórmula (I) son en general inferiores a 900 nM, más particularmente entre 150 y 900 nM e incluso más particularmente entre 100 y 350 nM, según se indica, por ejemplo, en relación a los compuestos que siguen:

Compuesto N°	Proliferación HUVEC IC50 (M)
1	220 nM

ES 2 605 152 T3

Compuesto N°	Proliferación HUVEC IC50 (M)
2	480 nM
3	660 nM
6	340 nM
7	695 nM
19	415 nM
67	335 nM
68	440 nM
69	130 nM
72	480 nM
74	180 nM
75	125 nM
76	305 nM
77	235 nM
79	510 nM
83	370 nM
86	939 nM
88	210 nM
89	840 nM
110	746 nM
111	205 nM
168	435 nM
169	900 nM
170	430 nM
171	440 nM
172	485 nM
176	435 nM
177	725 nM

Compuesto N°	Proliferación HUVEC IC50 (M)
186	360 nM
193	870 nM
196	270 nM
199	450 nM
209	565 nM
225	789 nM
232	505 nM
248	705 nM
251	100 nM
257	860 nM
258	630 nM
266	780 nM
273	870 nM

Se observa entonces que los compuestos de fórmula (I) tienen actividad inhibidora sobre la MetAP2.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden, por lo tanto, utilizarse para la preparación de medicamentos, en particular medicamentos para prevenir o tratar cualquier patología en la que esté implicada la MetAP2, más particularmente aquellas que se indican en lo sucesivo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también utilizarse para prevenir o tratar cualquier patología en la que esté implicada la MetAP2, más particularmente aquellas que se indican en lo sucesivo.

10 Por consiguiente, de acuerdo con uno de sus aspectos, los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable, o como alternativa un hidrato del compuesto de fórmula (I), son un sujeto de la invención.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar, en el hombre o en animales, en el tratamiento o la prevención de fibrosis pulmonar y hepática.

15 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden utilizar en el tratamiento o la prevención de patologías que implican la reactivación de angiogénesis, como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) y psoriasis.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden utilizar en el tratamiento o la prevención de cualquier carcinoma que tenga un grado sustancial de vascularización, como carcinoma de pulmón, mama, próstata, esófago, páncreas, hígado colon o riñón, o carcinomas que inducen metástasis, como carcinoma de colon, mama, hígado y estómago, y melanomas. Estos compuestos se pueden usar en monoterapia o combinados con radioterapia o quimioterapia.

20 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden utilizar en el tratamiento antitumoral, solos o combinados con quimioterapia, o en tumores sólidos, como tumores de páncreas, mama, próstata, colon o riñón, neuroblastomas y sarcoma de Kaposi.

25 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden utilizar en el tratamiento o la prevención de hepatocarcinomas, colangiocarcinoma y también mesotelioma maligno, cáncer de páncreas, hemoangioma, endometriosis, artritis y en particular artritis reumatoidea, enfermedades autoinmunitarias, obesidad y microsporidiosis.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de fórmula (I). Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales conocidos por los expertos en la técnica.

10 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato del mismo, puede ser administrado en forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para el tratamiento o la prevención de los trastornos o enfermedades anteriores.

15 Las formas unitarias de administración adecuadas comprenden formas para administración oral, tales como comprimidos, cápsulas de gel blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular o intranasal, formas para administración por inhalación, formas de administración tópica, parenteral tal como transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal e implantes. Para aplicación tópica, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto de fórmula (I) en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

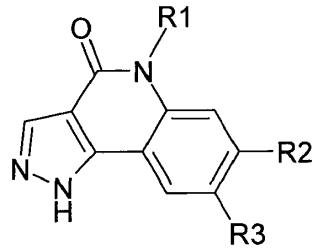
Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

- 20 La dosis del principio activo administrada por día puede oscilar entre 0,01 y 100 mg/kg y preferiblemente entre 0,02 y 50 mg/kg, en una o más ingestas de la dosis. En general, la dosis diaria del compuesto de fórmula (I) será la dosis eficaz más baja del compuesto, capaz de producir un efecto terapéutico.

25 Pueden existir casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas; dichas dosificaciones no se alejan del alcance de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación adecuada para cada paciente la determina el médico de acuerdo con el modo de administración y el peso y la respuesta de dicho paciente.

REIVINDICACIONES

1. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

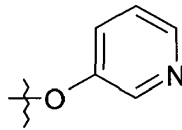
5 R1 representa:

- -alquilo (C1-C4)
- -haloalquilo (C1-C4)

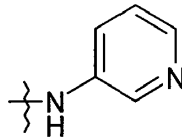
R2 representa:

- un grupo:

10



- un grupo:



- un grupo: -A -X

R3 representa:

15

- -H
- halógeno
- -alquilo (C1-C6)
- un grupo ciano
- -CO₂H

20

- -CONH₂

A representa:

- un grupo arilo o heteroarilo

X está ausente o representa:

- halógeno

25

- un grupo ciano
- un grupo oxo

- $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$
- -haloalquilo (C1-C6)
- -alquilo (C1-C6)
- -alcoxi (C1-C6)
- 5 • $-(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$
- -CHOH-arilo
- heterociclo
- heteroarilo
- -alquil (C1-C6)-heterociclo
- 10 • -alquil (C1-C6)-heteroarilo
- -alquil (C1-C6)-COORa
- -alquil (C1-C6)-NRaRb
- -heteroaril- $(\text{CH}_2)_n\text{-NRaRb}$
- $-(\text{CH}_2)_n\text{-NRa-C(O)-Rb}$
- 15 • -NRaRb
- -NRa- $(\text{CH}_2)_n\text{-O-Rb}$
- -NRa-heterociclo
- -NRa-arilo
- -NRa-C(O)- $(\text{CH}_2)_n\text{-NRaRb}$
- 20 • -NRa-C(O)-arilo
- -NRaC(O)-alquilo (C1-C6)
- -NRa-C(O)-alquil (C1-C6)-arilo
- -NRa-C(O)- $(\text{CH}_2)_n\text{-O-Rb}$
- -NRa-SO₂- $(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$
- 25 • -NRa-SO₂- $(\text{CH}_2)_n\text{-NRaRb}$
- -NRa-SO₂-Rb
- -NRa-SO₂-aril-O-arilo
- -NRa-SO₂-aril- $(\text{CH}_2)_n\text{-NRb-C(O)-Rb}$
- -COORa
- 30 • -CONRaRb
- -C(O)-NRa- $(\text{CH}_2)_n\text{-O-Rb}$
- -C(O)-NRa-aril-C(O)-NRaRb
- -C(O)-NRa- $(\text{CH}_2)_n\text{-NRaRb}$
- -C(O)-NRa- $(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo}$
- 35 • -O- $(\text{CH}_2)_n\text{-NRaRb}$
- -O-heterociclo
- -CO-heterociclo

- -CO-heteroarilo
- -SO₂NRaRb
- -SO₂-heterociclo

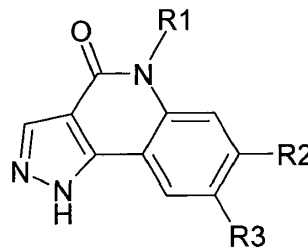
Ra y Rb representan, independientemente:

- 5
- -H
 - -alquilo (C1-C6)

n representa 0, 1, 2 o 3

o una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable.

2. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

10

en la que:

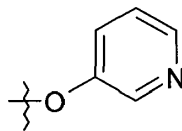
R1 representa:

- -alquilo (C1-C4)
- -haloalquilo (C1-C4)

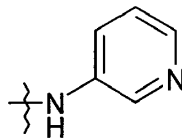
15

R2 representa:

- un grupo:



- un grupo:



20

- un grupo: -A -X

R3 representa:

- -H
- halógeno
- -alquilo (C1-C6)

25

- un grupo ciano
- -CO₂H

• -CONH₂

A representa:

• un grupo arilo o heteroarilo

X está ausente o representa:

- 5
- halógeno
 - un grupo ciano
 - un grupo oxo
 - -(CH₂)_nOH
 - -haloalquilo (C1-C6)
- 10
- -alquilo (C1-C6)
 - -alcoxi (C1-C6)
 - -(CH₂)_n-arilo
 - -CHOH-arilo
 - heterociclo
- 15
- heteroarilo
 - -alquil (C1-C6)-heterociclo
 - -alquil (C1-C6)-heteroarilo
 - -alquil (C1-C6)-COORa
 - -alquil (C1-C6)-NRaRb
- 20
- -heteroaril-(CH₂)_n-NRaRb
 - -(CH₂)_n-NRa-C(O)-Rb
 - -NRaRb
 - -NRa-(CH₂)_n-O-Rb
 - -NRa-heterociclo
- 25
- -NRa-arilo
 - -NRa-C(O)-(CH₂)_n-NRaRb
 - -NRa-C(O)-arilo
 - -NRaC(O)-alquilo (C1-C6)
 - -NRa-C(O)-alquil (C1-C6)-arilo
- 30
- -NRa-C(O)-(CH₂)_n-O-Rb
 - -NRa-SO₂-(CH₂)_n-arilo
 - -NRa-SO₂-(CH₂)_n-NRaRb
 - -NRa-SO₂-Rb
 - -NRa-SO₂-aril-O-arilo
- 35
- -NRa-SO₂-aril-(CH₂)_n-NRb-C(O)-Rb
 - -COORa
 - -CONRaRb

- -C(O)-NRa-(CH₂)_n-O-Rb
 - -C(O)-NRa-aril-C(O)-NRaRb
 - -C(O)-NRa-(CH₂)_n-NRaRb
 - -C(O)-NRa-(CH₂)_n-heteroarilo
- 5
- -O-(CH₂)_n-NRaRb
 - -O-heterociclo
 - -CO-heterociclo
 - -CO-heteroarilo
 - -SO₂NRaRb
- 10
- -SO₂-heterociclo

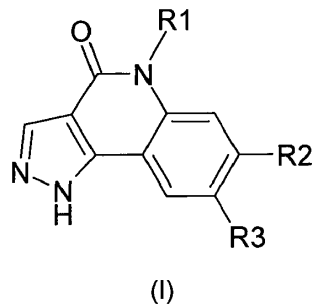
Ra y Rb representan, independientemente:

- -H
- -alquilo (C1-C6)

n representa 0, 1, 2 o 3

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. Compuesto de fórmula general (I):



en la que:

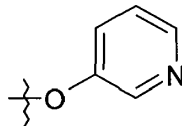
- 20 R1 representa:

- -alquilo (C1-C4)
- -haloalquilo (C1-C4)

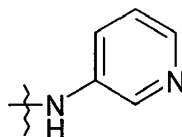
R2 representa:

- un grupo:

25



- un grupo:



• un grupo: -A -X

R3 representa:

• -H

• halógeno

5 • -alquilo (C1-C6)

• un grupo ciano

• -CO₂H

• -CONH₂

A representa:

10 • un grupo arilo o heteroarilo

X está ausente o representa:

• halógeno

• un grupo ciano

• un grupo oxo

15 • -(CH₂)_nOH

• -haloalquilo (C1-C6)

• -alquilo (C1-C6)

• -alcoxi (C1-C6)

• -(CH₂)_n-arilo

20 • -CHOH-arilo

• heterociclo

• heteroarilo

• -alquil (C1-C6)-heterociclo

• -alquil (C1-C6)-heteroarilo

25 • -alquil (C1-C6)-COORa

• -alquil (C1-C6)-NRaRb

• -heteroaril-(CH₂)_n-NRaRb

• -(CH₂)_n-NRa-C(O)-Rb

• -NRaRb

30 • -NRa-(CH₂)_n-O-Rb

• -NRa-heterociclo

• -NRa-arilo

• -NRa-C(O)-(CH₂)_n-NRaRb

• -NRa-C(O)-arilo

35 • -NRaC(O)-alquilo (C1-C6)

• -NRa-C(O)-alquil (C1-C6)-arilo

• -NRa-C(O)-(CH₂)_n-O-Rb

- -NRa-SO₂-(CH₂)_n-arilo
- -NRa-SO₂-(CH₂)_n-NRaRb
- -NRa-SO₂-Rb
- -NRa-SO₂-aril-O-arilo
- 5 • -NRa-SO₂-aril-(CH₂)_n-NRb-C(O)-Rb
- -COORa
- -CONRaRb
- -C(O)-NRa-(CH₂)_n-O-Rb
- -C(O)-NRa-aril-C(O)-NRaRb
- 10 • -C(O)-NRa-(CH₂)_n-NRaRb
- -C(O)-NRa-(CH₂)_n-heteroarilo
- -O-(CH₂)_n-NRaRb
- -O-heterociclo
- -CO-heterociclo
- 15 • -CO-heteroarilo
- -SO₂NRaRb
- -SO₂-heterociclo

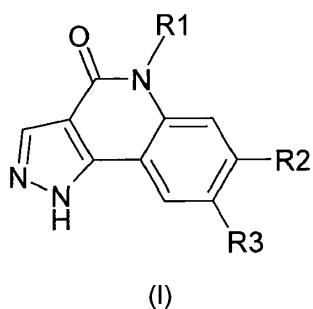
Ra y Rb representan, independientemente:

- -H
- 20 • -alquilo (C1-C6)

n representa 0, 1, 2 o 3

para su uso como un medicamento.

4. Compuesto de fórmula general (I):



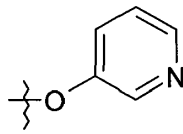
25 en la que:

R1 representa:

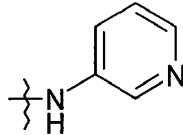
- -alquilo (C1-C4)
- -haloalquilo (C1-C4)

R2 representa:

30 • un grupo:



- un grupo:



- un grupo: -A -X

5 R3 representa:

- -H
- halógeno
- -alquilo (C1-C6)
- un grupo ciano

10 • -CO₂H

- -CONH₂

A representa:

- un grupo arilo o heteroarilo

X está ausente o representa:

- 15
- halógeno
 - un grupo ciano
 - un grupo oxo
 - -(CH₂)_nOH
 - -haloalquilo (C1-C6)

20 • -alquilo (C1-C6)

- -alcoxi (C1-C6)

• -(CH₂)_n-arilo

• -CHOH-arilo

• heterociclo

25 • heteroarilo

• -alquil (C1-C6)-heterociclo

• -alquil (C1-C6)-heteroarilo

• -alquil (C1-C6)-COORa

• -alquil (C1-C6)-NRaRb

30 • -heteroaril-(CH₂)_n-NRaRb

• -(CH₂)_n-NRa-C(O)-Rb

• -NRaRb

- -NRa-(CH₂)_n-O-Rb
- -NRa-heterociclo
- -NRa-arilo
- -NRa-C(O)-(CH₂)_n-NRaRb
- 5 • -NRa-C(O)-arilo
- -NRaC(O)-alquilo (C1-C6)
- -NRa-C(O)-alquil (C1-C6)-arilo
- -NRa-C(O)-(CH₂)_n-O-Rb
- -NRa-SO₂-(CH₂)_n-arilo
- 10 • -NRa-SO₂-(CH₂)_n-NRaRb
- -NRa-SO₂-Rb
- -NRa-SO₂-aril-O-arilo
- -NRa-SO₂-aril-(CH₂)_n-NRb-C(O)-Rb
- -COORa
- 15 • -CONRaRb
- -C(O)-NRa-(CH₂)_n-O-Rb
- -C(O)-NRa-aril-C(O)-NRaRb
- -C(O)-NRa-(CH₂)_n-NRaRb
- -C(O)-NRa-(CH₂)_n-heteroarilo
- 20 • -O-(CH₂)_n-NRaRb
- -O-heterociclo
- -CO-heterociclo
- -CO-heteroarilo
- -SO₂NRaRb
- 25 • -SO₂-heterociclo

Ra y Rb representan, independientemente:

- -H
- -alquilo (C1-C6)

n representa 0, 1, 2 o 3

- 30 para su uso en la prevención o el tratamiento de la fibrosis pulmonar y hepática; patologías que implican la reactivación de la angiogénesis, como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) y psoriasis; cualquier carcinoma que tenga un grado sustancial de vascularización, como carcinoma de pulmón, mama, próstata, esófago, páncreas, hígado, colon o riñón, o cualquier carcinoma que induzca metástasis, como carcinoma de colon, mama, hígado y estómago, y melanomas; tumores sólidos, como tumores de páncreas, mama, próstata, colon o riñón, neuroblastomas y sarcoma de Kaposi; hepatocarcinomas, colangiocarcinoma; mesotelioma maligno; cáncer de páncreas, hemoangioma; endometriosis; artritis y en particular artritis reumatoidea; obesidad; enfermedades autoinmunitarias; microsporidiosis.
- 35

5. Compuesto para su uso según la reivindicación 4, caracterizado porque en el compuesto de fórmula (I) R3 representa H o un halógeno, más particularmente cloro.

- 40 6. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, caracterizado porque en el compuesto de fórmula (I) R1 representa un etilo o un trifluoroetilo.

7. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado porque en el compuesto de fórmula (I) R2 representa un grupo -A -X donde A representa un grupo arilo o heteroarilo y X está ausente o representa un heterociclo, NRaRb, alquilo (C1-C6), un halógeno, más particularmente cloro o flúor, un grupo ciano, NRa-SO2-Rb, CO-heterociclo.

- 5 8. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los siguientes compuestos:
- compuesto 1: 7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 2: 7-(2-aminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 3: 7-(2-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 10 - compuesto 4: 5-etil-7-pirid-2-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 5: 5-etil-7-(4-fluorofenil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 6: 7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 7: 5-etil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 8: 7-(2-dimetilaminofenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 15 - compuesto 9: N-(3-dimetilaminopropil)-4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
 - compuesto 10: 5-etil-7-(4-piperazin-1-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 11: 5-etil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 12: 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 13: N-(2-dimetilaminoetil)-4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
 - 20 - compuesto 14: 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 15: 7-[4-(1-dimetilaminoetil)fenil]-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 16: 7-(2-morfolin-4-ilmetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 17: 5-etil-7-(2-morfolin-4-ilmetilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 18: 5-etil-7-[4-(piperazina-1-carbonil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 25 - compuesto 19: 7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 20: 5-etil-7-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 21: 5-etil-7-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 22: 5-etil-7-[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 23: 7-(4-dietilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 30 - compuesto 24: 7-(4-amino-2-metilfenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 25: 7-(4-morfolin-4-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona
 - compuesto 26: 5-etil-7-(4-morfolin-4-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 27: 5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida;
 - compuesto 28: 5-etil-7-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - 35 - compuesto 29: 7-[3-cloro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil]-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 30: 7-[4-(piperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 31: 5-etil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
 - compuesto 32: 7-(4-dimetilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

ES 2 605 152 T3

- compuesto 33: 2-cloro-4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 34: 5-etil-7-(1H-indazol-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 35: N-etil-3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 36: 5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-2-fluoro-benzamida;
- 5 - compuesto 37: N-(2-dimetilaminoetil)-3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 38: N-[4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)encil]acetamida;
- compuesto 39: 3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-N-(2-metoxietil)benzamida;
- compuesto 40: 7-(3-hidroxifenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 41: 7-(2-cloro-3-fluoropirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 - compuesto 42: 7-(2-{5-[(propan-2-ilamino)metil]furan-2-il}fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 43: N-[2-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)fenil]metanosulfonamida;
- compuesto 44: 7-(2-aminofenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 45: 5-etil-7-(3-morfolin-4-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 - compuesto 46: N-[2-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)fenil]acetamida;
- compuesto 47: 5-etil-7-(2-hidroxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 48: 5-etil-7-[4-(morfolina-4-sulfonil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 49: 7-(2-hidroximetil-4-metoxifenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 50: 5-etil-7-(3-pirazol-1-ilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 - compuesto 51: 5-etil-7-(1H-indol-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 52: 5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)-tiofeno-2-carbonitrilo;
- compuesto 53: 7-(3-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 54: 5-etil-7-(2-hidroxil-3-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 55: 3-amino-4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de metilo;
- 25 - compuesto 56: 5-etil-7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 57: 7-(2,5-dicloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 58: 7-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 59: N-(3-dimetilaminopropil)-3-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzamida;
- compuesto 60: 5-etil-7-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 - compuesto 61: 5-etil-7-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 62: 7-(4-aminometilfenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 63: 5-etil-7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 64: 7-(2-dimetilaminometilfenil)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 65: ácido 4-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il)benzoico;
- 35 - compuesto 66: 7-[6-(piperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 67: 5-etil-7-[6-(piperazin-1-il)pirid-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 68: 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

- compuesto 69: 5-etil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 70: 7-[2-(piperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 71: 5-etil-7-(2-piperazin-1-il)pirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 72: 7-(2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 - compuesto 73: 5-etil-7-(2-metilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 74: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 75: 7-(2-cloro-6-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 76: 7-(2-cloropirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 77: 7-(2-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 - compuesto 78: 5-etil-7-(2-fluoropirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 79: 7-(6-cloro-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 80: 7-(2-metoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 81: 5-etil-7-(2-metoxipirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 82: 7-(6-cloro-4-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 - compuesto 83: 7-[6-(morfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 84: 7-[6-(3-dimetilaminopropoxi)pirid-3-il]-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 85: 5-etil-7-quinolin-8-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 86: 7-(6-cloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 87: 5-etil-7-quinolin-6-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 - compuesto 88: 7-(6-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 89: 7-(6-cloro-5-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 90: 5-etil-7-(3-fluoropirid-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 91: 7-(3-cloropirid-4-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 92: 5-etil-7-(6-fluoro-5-metilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 - compuesto 93: 7-(2-etoxipirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 94: 5-etil-7-(5-metoxipirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 95: 7-(6-aminopirid-3-il)-5-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 96: 5-etil-7-pirid-3-il-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 97: 7-(2-cloro-6-isopropilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 - compuesto 98: 7-(5-cloro-2-metoxipirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 99: 7-(pirid-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 100: 5-etil-7-(pirid-3-iloxi)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 101: 7-(pirid-3-ilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 102: 5-(2,2-difluoroetil)-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 - compuesto 103: 5-ciclopropilmetil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 104: 5-propil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 105: 5-(2,2-difluorociclopropilmetil)-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

- compuesto 106: 5-(2-fluoroetil)-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 107: 5-isopropil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 108: 5-ciclopropil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 109: 8-fluoro-7-pirid-2-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 - compuesto 110: 7-(2-cloropirid-3-il)-8-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 111: 7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 112: 7-[2-(dimetilamino)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 113: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de isopropilo;
- 10 - compuesto 114: {2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}amida de ácido ciclopropanocarboxílico;
- compuesto 115: 7-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 116: 7-(4-ciclopentilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 117: 7-(4-ciclohexilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 - compuesto 118: 7-(2-propilaminometilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 119: 2-metoxi-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}acetamida;
- compuesto 120: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}isobutiramida;
- 20 - compuesto 121: N-{4-metil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}propionamida;
- compuesto 122: N-isopropil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- compuesto 123: 7-[4-metil-2-(piperidin-4-iloxi)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 124: 7-[2-(1,4-diazepan-1-ilmetil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 125: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de etilo;
- 25 - compuesto 126: 7-(2-aminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 127: 7-(2-piperazin-1-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 128: 7-(6-metoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 129: 7-(5-cloro-2-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 - compuesto 130: N-{5-metil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida;
- compuesto 131: 7-[2-(2-hidroxi-etil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 132: 7-(2-amino-5-fluoropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 133: 7-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 - compuesto 134: N-isopropil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]bencenosulfonamida;
- compuesto 135: 7-(2-fluoro-5-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 136: N,N-dietil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]bencenosulfonamida;
- compuesto 137: 7-(6-amino-4-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 40 - compuesto 138: 7-(6-metoxi-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

- compuesto 139: 7-(5-metil-6-[1,2,4]triazol-4-ilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 140: 7-(4-metil-6-[1,2,4]triazol-4-ilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 - compuesto 141: 7-[6-(morfolina-4-carbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 142: 7-(6-amino-2-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 143: 7-(4-etilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 144: {2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}acetato de metilo;
- 10 - compuesto 145: 7-(4-metoxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 146: 7-(4-propilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 147: N-{6-metil-5-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}propionamida;
- compuesto 148: 7-(2-oxazol-5-ilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 - compuesto 149: 7-(4-dimetilamino-2-metoxipirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 150: 7-[2-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 151: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]bencil}acetamida;
- 20 - compuesto 152: 7-[5-(hidroxifenilmetil)pirid-2-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 153: 6-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carbonitrilo;
- compuesto 154: 7-(6-hidroximetilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 155: 7-[3-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 156: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoato de metilo
- 25 - compuesto 157: 7-(5-hidroximetilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 158: 7-(2-metoxipirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 159: 7-(2-[1,2,4]triazol-1-ilmetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 160: 7-(4-fenilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 161: 7-(6-metoxi-4-metilpirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 - compuesto 162: 7-(4-isopropilpirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 163: 7-(6-fluoropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 164: 6-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxilato de metilo;
- compuesto 165: 7-(5-fluoropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 - compuesto 166: 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 167: 7-(3-aminopirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 168: 7-(2,6-dimetilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 169: 7-(3-cloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 40 - compuesto 170: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxilato de metilo;

- compuesto 171: 7-(6-metilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 172: 7-[2-(morfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 173: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(2-trifluorometilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 174: 7-(2-ciclopropilaminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 - compuesto 175: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(3-trifluorometilpirid-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 176: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carbonitrilo;
- compuesto 177: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-3-carbonitrilo;
- compuesto 178: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]nicotinato de metilo;
- compuesto 179: 7-(2-propoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 - compuesto 180: 7-(3-hidroxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 181: 7-[2-(4-fluorofenilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 182: 7-(2-metilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 183: 7-(2-etoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 184: 7-(2-isopropoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 - compuesto 185: 7-(5-cloro-2-metoxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 186: 7-(2-metilpirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 187: 7-(4-metilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 188: 7-(6-morfolin-4-ilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 189: 7-(4-metilaminofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 - compuesto 190: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(6-trifluorometilpirid-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 191: 7-(6-metoxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 192: 7-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 193: 7-(3,5-dicloropirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 194: 8-cloro-7-(pirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 - compuesto 195 8-bromo-7-pirid-2-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 196: 8-cloro-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 197: 8-bromo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 198: 8-cloro-5-etil-7-pirid-4-il-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 199: 8-cloro-7-(2-cloropirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 - compuesto 200: 8-metil-7-pirid-2-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 201: 4-oxo-7-pirid-4-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H,4H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carbonitrilo;
- compuesto 202: ácido 4-oxo-7-pirid-4-il-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H,4H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carboxílico;
- compuesto 203: ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxílico;
- 35 - compuesto 204: ácido 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzoico;
- compuesto 205: 4-oxo-7-(pirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina-8-carboxamida;

- compuesto 206: 7-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 207: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- 5 - compuesto 208: N-(2-dimetilaminoetil)-N-etil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- compuesto 209: 7-{2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 - compuesto 210: 7-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 211: N-(3-carbamoilfenil)-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- compuesto 212: N-(3-dimetilaminopropil)-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]benzamida;
- 15 - compuesto 213: N,N-dimetil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- compuesto 214: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]-N-[2-(pirid-4-il)etil]benzamida;
- 20 - compuesto 215: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- compuesto 216: 7-[2-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 217: N-metil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- 25 - compuesto 218: 2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]-N-(pirid-3-ilmetil)benzamida;
- compuesto 219: N-etil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]-N-(pirid-4-ilmetil)benzamida;
- compuesto 220: 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- 30 - compuesto 221: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]piridina-2-carboxamida;
- compuesto 222: 7-[2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 223: N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida;
- 35 - compuesto 224: 3-dimetilamino-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H,4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}propionamida;
- compuesto 225: 4-(dimetilamino)-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}butanamida;
- compuesto 226: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida;
- 40 - compuesto 227: N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}ciclopropanocarboxamida;
- compuesto 228: 2-metoxi-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-2-fenilacetamida;
- 45 - compuesto 229: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-2-fenilpropionamida;

- compuesto 230: 2-(3-clorofenil)-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida;
- compuesto 231: 2-(2,4-diclorofenil)-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}acetamida;
- 5 - compuesto 232: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}metanosulfonamida;
- compuesto 233: 2-(dimetilamino)-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}etanosulfonamida;
- 10 - compuesto 234: N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}-1-fenilmetanosulfonamida;
- compuesto 235: 3-cloro-N-{2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]fenil}bencenosulfonamida;
- compuesto 236: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}metanosulfonamida;
- 15 - compuesto 237: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-1-fenilmetanosulfonamida;
- compuesto 238: 3-cloro-N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}bencenosulfonamida;
- 20 - compuesto 239: N-(4-metoxi-3-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}bencil)acetamida;
- compuesto 240: N-{4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-3-il}-2-fenoxibencenosulfonamida;
- compuesto 241: N-metil-N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}acetamida;
- 25 - compuesto 242: N-metil-N-{3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]pirid-2-il}ciclopropanocarboxamida;
- compuesto 243: 7-[2-(metilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 244: 7-[2-(1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 - compuesto 245: 7-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 246: 7-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 247: 7-[2-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 35 - compuesto 248: 7-[2-(dimetilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 249: 7-[2-[etil(metil)amino]pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 250: 7-[2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 251: 7-[2-(pirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 40 - compuesto 252: 7-[2-(1,4-oxazepan-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 253: 7-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 254: 7-[2-(azetidín-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 255: 7-[2-[(2-metoxietil)metilamino]pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;

- compuesto 256: 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 257: 7-[2-(dietilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 258: 7-[2-(ciclobutilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 5 - compuesto 259: 7-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 260: 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-4-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 261: 7-(2-ciclohexilaminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 10 - compuesto 262: 7-[2-(isopropilmetilamino)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 263: 7-(2-ciclopentilaminopirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 264: 7-(6-pirrolidin-1-ilpirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 265: 7-[6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)pirid-2-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 15 - compuesto 266: 7-[2-[ciclohexil(metil)amino]pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 267: 7-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 20 - compuesto 268: 7-[3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 269: 7-[2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 270: 7-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 25 - compuesto 271: 7-[2-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 272: 7-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- 30 - compuesto 273: 7-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)pirid-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 274: 7-(2-hidroxipirid-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 275: 7-(1-oxipirid-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona;
- compuesto 276: 7-(1-oxipirid-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona.
- 35 9. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en monoterapia o combinado con radioterapia o quimioterapia.