



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 282 693**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/06 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03773026 .4**

(86) Fecha de presentación : **21.11.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1562944**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

(54) Título: **Pirazoloquinolinas con actividad inmunomodulante.**

(30) Prioridad: **22.11.2002 SE 0203471**
22.11.2002 US 428240 P
06.05.2003 SE 0301299
25.06.2003 SE 0301851
25.06.2003 US 482122 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

(73) Titular/es: **Active Biotech AB.**
Scheelevagen 22, Box 724
220 07 Lund, SE

(72) Inventor/es: **Matthews, Ian Richard;**
Coulter, Thomas Stephen;
Ghiron, Chiara;
Brennan, Chris James;
Uddin, Muhammed Kamal;
Pettersson, Lars Olof, Göran;
Thrige, Dortha da Graça y
Huxley, Philip

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

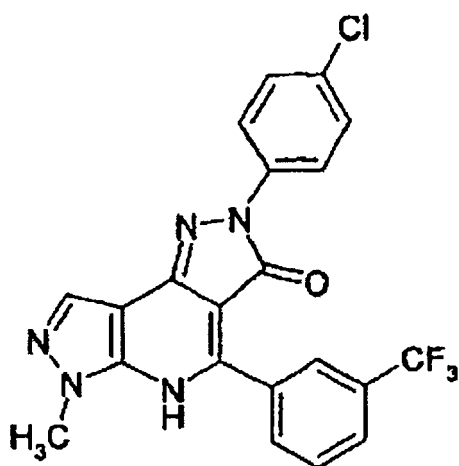
Pirazoloquinolinas con actividad inmunomodulante.

El presente invento se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, a métodos para su preparación, a composiciones que los contienen, y a métodos y usos para tratamiento clínico de estados médicos que pueden beneficiarse de la inmunomodulación, incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, asma, trasplante, lupus eritematoso sistémico y psoriasis. Más particularmente el presente invento se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, que son antagonistas de CD80 capaces de inhibir las interacciones entre CD80 y CD28.

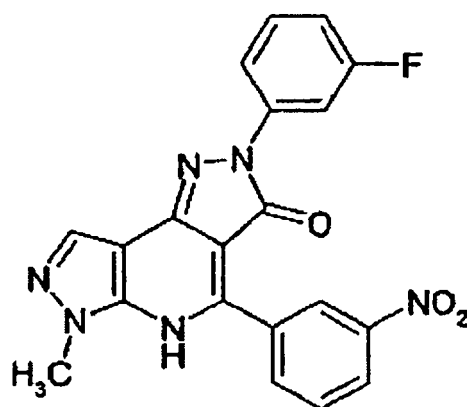
Antecedentes del invento

El sistema inmune posee la capacidad de controlar la homeostasis entre la activación e inactivación de linfocitos a través de diversos mecanismos reguladores durante y después de una respuesta inmune. Entre estos están los mecanismos que inhiben específicamente y/o apagan una respuesta inmune. Así, cuando un antígeno es presentado por moléculas MHC al receptor de células T, las células T se activan apropiadamente sólo en presencia de señales coestimuladoras adicionales. En ausencia de señales accesorias no hay activación linfocitaria y bien un estado de inactivación funcional llamado anergia o tolerancia es inducida, o bien la célula T es específicamente deletionada mediante apoptosis. Una de tales señales coestimuladoras implica la interacción de CD80 en células presentadoras de antígeno especializadas con CD28 en células T, que ha sido demostrada que es esencial para la completa activación de las células T. (Lenschow y otros, (1996) *Annu. Rev. Immunol.*, 14, 233-258)

Una publicación por Erbe y otros, en *J. Biol. Chem.* Vol. 277, N° 9, pags. 7363-7368 (2002), describe tres ligandos de moléculas pequeñas que se unen a CD80, e inhiben la unión de CD80 a CD28 y CTLA4. Dos de los ligandos descritos son pirazolonas fusionadas de estructuras A y B:



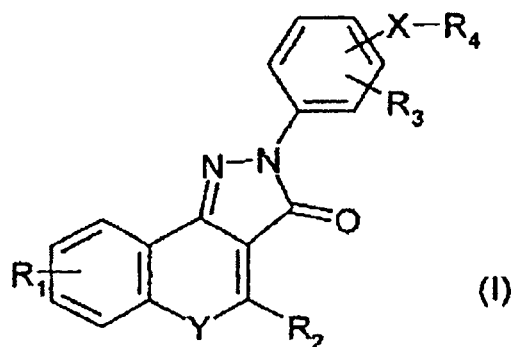
A



B

Descripción del invento

Según el presente invento se proporcionan un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica- o veterinariamente aceptable del mismo:



(I)

en la que

R₁ y R₃ representan independientemente H; F; Cl; Br; -NO₂; -CN; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por F o Cl; o un alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por F;

R₂ representa H, u opcionalmente alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ u opcionalmente un fenilo opcionalmente sustituido;

Y representa -O-, -S-, N-óxido, o -N (R₅)- en el que R₅ representa H o alquilo C₁-C₆;

X representa un enlace o un radical alquilenilo C₁-C₆ divalente;

R₄ representa -C(=O) NR₆R₇, en el que

R₆ representa un radical de fórmula -(Alk)_b-Q en el que b es 1, y Alk es opcionalmente es un alquilenilo C₁-C₁₂, un alquilenileno C₂-C₁₂, o radical alquilenilo C₁-C₁₂ ramificado o de cadena lineal sustituido que puede ser interrumpido por uno o más radicales no adyacentes -O-, S- S- o -N(R₈)- en los que R₈ representa H o alquilo C₁-C₄, alquilenilo C₃-C₄, alquilenilo C₃-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆, y

Q representa H; -CF₃; -OH; -SH; -NR₈R₈ en el que cada R₈ puede ser el mismo o diferente; un grupo éster; o un fenilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilenilo C₅-C₇ o un anillo heterocíclico que tiene anillos de desde 5 hasta 8 átomos; y

R₇ representa H o alquilo C₁-C₆; o cuando son tomados juntos con el átomo o átomos a los que se unen R₆ y R₇ forman un anillo heterocíclico sustituido con anillos de 5 a 8 átomos.

Compuestos de fórmula general (I) son antagonistas de CD80. Inhiben la interacción entre CD80 y CD28 y así la activación de las células T, modulando de ese modo la respuesta inmune.

Por consiguiente el invento también incluye

(i) un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéutica- o veterinariamente aceptable para su uso en el tratamiento de estados que se benefician de la inmunomodulación.

(ii) el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéutica o veterinariamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados que se benefician de la inmunomodulación.

(iii) un método para la inmunomodulación en humanos y primates no humanos, que comprenden la administración a un sujeto con necesidad de tal tratamiento en una dosis inmunomoduladora eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

(iv) una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéutica o veterinariamente aceptable junto con un excipiente o vehículo farmacéutica- o veterinariamente aceptable

Estados que se benefician de la inmunomodulación incluyen:

Insuficiencia renal

Angitis alérgica y granulomatosis

Amilodiosis

Espondilitis anquilosante

Asma

Enfermedad de Addison autoinmune

Alopecia autoinmune

Hepatitis activa crónica autoinmune

Anemia hemolítica autoinmune

Neutropenia autoinmune

Púrpura trombocitopénica autoinmune

ES 2 282 693 T3

	Vasculitis autoinmune
	Enfermedad de Behget
5	Degeneración cerebelosa
	Hepatitis activa crónica
10	Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
	Dermatitis herpetiformis
	Diabetes
15	Síndrome miasténico Eaton-Lambert
	Encefalomielitis
20	Epidermolisis bullosa
	Eritema nodoso
	Enteropatía sensible al gluten
25	Síndrome de Goodpasture
	Enfermedad de trasplante versus injerto
30	Síndrome de Guillain-Barre
	Tiroiditis de Hashimoto
	Hipertiroidismo
35	Hemacromatosis idiopática
	Glomerulonefritis membranosa idiopática
40	Enfermedad renal de cambio mínimo
	Enfermedad de tejido conectivo mixto
	Neuropatía motora multifocal
45	Esclerosis múltiple
	Miastenia gravis
50	Síndrome opsoclonus-mioclonus
	Penfigoide
	Pénfigo
55	Anemia perniciosa
	Poliarteritis nodosa
60	Polimiocitis/dermatomiositis
	Artritis post infección
	Esclerosis biliar primaria
65	Psoriasis
	Artritis reactiva

Enfermedad de Reiter

Retinopatía

5 Artritis reumatoide

Colangitis esclerótica

10 Síndrome de Sjögren

Síndrome de Staff-man

Tiroiditis subaguda

15 Lupus eritematoso sistémico

Esclerosis sistémica (escleroderma)

20 Artritis temporal

Tromboangeitis obliterante

Rechazo al trasplante

25 Síndrome poliglandular autoinmune de tipo I y tipo II

Colitis ulcerosa

Uveítis

30

Granulomatosis de Wegener

35 Como se usa aquí el término “alquileo” se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene dos valencias libres, por ejemplo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, y $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

40 Como se usa aquí el término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos. Ilustrativo de tales grupos son el tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo. Piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

45 Como se usa aquí el término no calificado “heterociclilo” o “heterocíclico” incluye “heteroarilo” como se define anteriormente, y en particular significa un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, incluyendo por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piraxolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, quinuclidinilo, aza-biciclo[3,2,1]octanilo, benzimidazolilo, metilendioxifenilo, maleimido y grupos succinimida.

50 A menos que se especifique de otro modo en el contexto en el que tiene lugar, el término “sustituido” como se aplica a cualquier resto aquí significa sustituido con uno o más de los siguientes constituyentes, a saber alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6) (incluyendo el caso especial en el que un anillo es sustituido en átomos de un anillo C adyacente por metilendioxi o etilendioxi), trifluorometoxi, alquiltio (C_1-C_6), fenilo, bencilo, fenoxi, cicloalquilo (C_3-C_8), hidroxi, mercapto, amino, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{COR}^A$, $-\text{COOR}^A$, $-\text{SO}_2\text{OR}^A$, $-\text{NHCOR}^A$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^A$, $-\text{CONHR}^A$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^A$, $-\text{NHR}^A$, $-\text{NR}^A\text{R}^B$, $-\text{CONR}^A\text{R}^B$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^A\text{R}^B$ en las que R^A y R^B son independientemente un grupo alquilo (C_1-C_6). En el caso en que “sustituido” significa sustituido por cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, bencilo o fenoxi, el anillo del mismo puede estar él mismo sustituido con cualquiera de los anteriores, excepto fenilo cicloalquilo (C_3-C_8), bencilo o fenoxi.

60 Como se usa aquí el término sin calificar “carbociclilo” o “carbocíclico” se refiere a un anillo de 5-8 miembros cuyos átomos del anillo son todos carbonos.

65 Algunos compuestos del invento contienen uno o más centros quirales debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos. La presencia de átomos de carbono asimétricos da lugar a estereoisómeros o diastereoisómeros con esterequímica R o S en cada centro quiral. El invento incluye todos tales estereoisómeros y diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Sales de compuestos que forman sales del invento incluyen sales de adición ácidas fisiológicamente aceptables por ejemplo hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, metano sulfonatos, p-toluensulfonatos, fosfatos, acetatos, citratos,

succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos y maleatos; y sales de adición básica, por ejemplo sodio, potasio, magnesio, y sales de calcio. Donde los compuestos contienen un grupo amino, sales amino cuaternarias son también factibles, y están incluidas en el invento.

En los compuestos del invento los siguientes ejemplos son de las diversas variables estructurales:

R_1 puede ser, por ejemplo, H, F, Cl, metilo, metoxi o metilendioxi. Actualmente se prefiere que R_1 sea H, Cl o especialmente F;

R_2 puede ser, por ejemplo, H, metilo, metoxi, ciclopropilo, fenilo, o fenilo sustituido con flúor-, cloro-, metilo, o metoxi. H o ciclopropilo son por la presente preferidos;

R_3 puede ser, por ejemplo, H, F, Cl, metilo, o metoxi. Actualmente se prefiere que R_3 sea F o Cl, y es más preferido que R_3 sea H;

Y puede ser, por ejemplo, -O-, -S-, o -N(R_5)- en el que R_5 representa H o metilo. -NH- o -S- es actualmente preferido.

X puede ser, por ejemplo un enlace, o un radical -CH₂- o -CH₂CH₂-. Un enlace es por la presente preferido.

R_4 representa -C(=O)NR₆R₇, R_7 es preferiblemente H, pero un amplio intervalo de sustituyentes R_6 han dado lugar a compuestos altamente activos del invento. Muchos sustituyentes R_6 del invento aparecen en los compuestos de los Ejemplos a continuación.

R_6 puede ser, por ejemplo, H o un radical de fórmula -Alk_b-Q en el que b es 0 ó 1 y

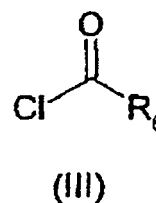
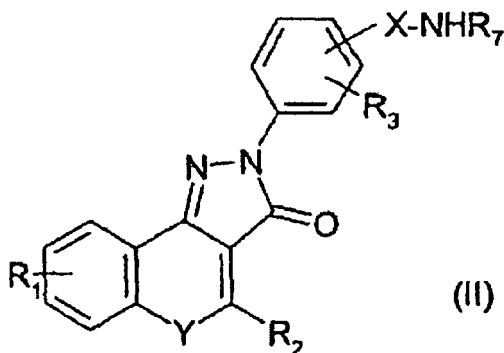
Alk puede ser, por ejemplo un radical -(CH₂)_n-, -CH((CH₂)_mCH₃)(CH₂)_n-, -C((CH₂)_mCH₃)((CH₂)_pCH₃)(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-, o -(CH₂)_n-N-NH-(CH₂)_m-NH-(CH₂)_p-, en el que n es 1, 2, 3 ó 4 y m y p son independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

Q puede representar H, -OH, -COOCH₃, fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, furilo, tienilo, o oxazolilo; y

R_7 puede ser, por ejemplo, H, o cuando se toma junto con el átomo o átomos a los que están unidos R_6 y R_7 pueden formar un anillo heterocíclico de 5, ó 6 7 miembros.

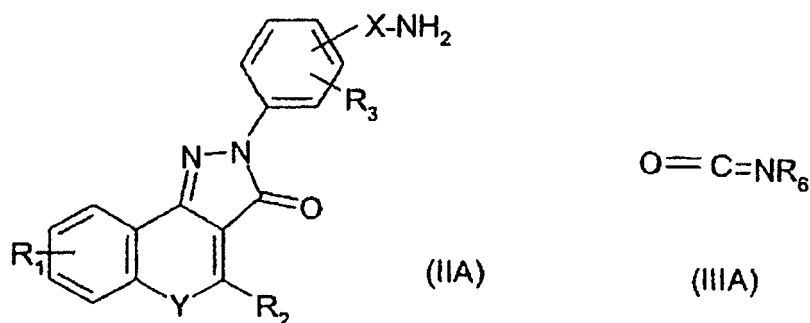
Ejemplos específicos de los grupos R_4 incluyen los presentes en los compuestos de los Ejemplos presentes.

Los compuestos del invento pueden ser preparados mediante métodos sintéticos conocidos en la literatura, a partir de compuestos que son comercialmente disponibles o son accesibles a partir de compuestos comercialmente disponibles. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en el que R_4 es un grupo -NR₇C(=O) R_6 pueden ser preparados mediante acilación de una amina de fórmula (II) con un ácido clorado de fórmula (III):

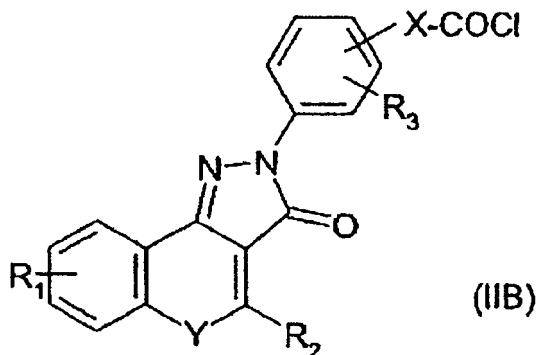


ES 2 282 693 T3

Los compuestos del invento en el que R_4 es un grupo $-NHC(=O)NHR_6$ puede ser preparado mediante la reacción de una amina de fórmula (IIA) con un isocianato de fórmula (IIIA)



Los compuestos del invento en el que R_4 es un grupo $-C(=O)NHR_6$ puede ser preparado mediante la reacción de un ácido clorado de fórmula (IIB) con una amina NHR_6R_7 :

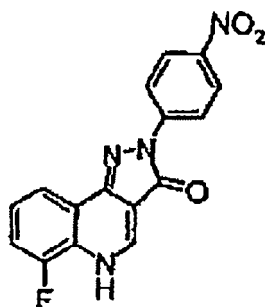


Los compuestos del invento en el que R_4 es un grupo $-NR_7C(=O)OR_6$ puede ser preparado mediante la reacción de una amina de fórmula (II) con un cloroformiato $ClC(=O)OR_6$.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos del invento:

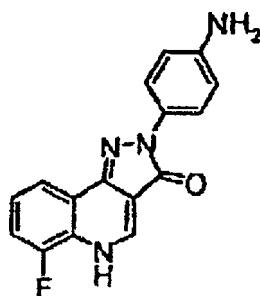
La preparación del intermedio 1

2-(4-nitrofenil)-6-fluoro-2,5-dihidropirazol[4,3-c]-quinolin-3-ona



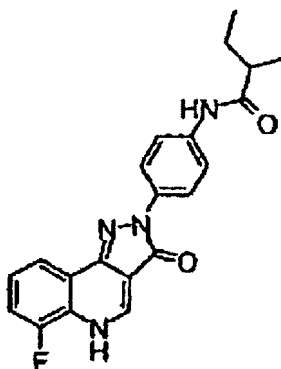
4-nitrofenilhidrazina (2,28 g, 0,014 moles) fue añadida en una porción a una disolución agitada de ácido 4-cloro-8-fluoro-quinolina-3- carboxílico etil éster (3,58 g, 0,014 moles) en alcohol n-butílico anhidro (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla fue recirculada durante 16 h en atmósfera de nitrógeno, enfriada a temperatura ambiente y entonces filtrada hasta dejar un sólido naranja. El sólido fue purificado lavando secuencialmente con acetato de etilo (20 ml) y heptano (20 ml) y después finalmente secado bajo succión para dar la pirazolona (3,93 g, 87%) como un sólido naranja oscuro, LCMS m/z 325,24 $[M+H]^+$ a Temp. ambiente durante 1,47 min.

Preparación del intermedio 2

2-(4-aminofenil)-6-fluoro-2,5-dihidropirazolo[4,3-c]-quinolín-3-ona

Cloruro de estaño (II) dihidrato (12,5 g, 0,055 moles) fue añadido en una porción a una disolución agitada de 2-(4-nitrofenilo)-6-fluoro-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolín-3-ona (intermedio 1) (3,59 g, 0,011 moles) en alcohol etílico (110 ml) a temperatura ambiente. La mezcla fue entonces calentada a 80°C durante 8 horas, enfriada a temperatura ambiente y filtrada para dejar un sólido amarillo. El sólido fue resuspendido en una disolución bifásica de acetato de etilo (1 L), una disolución saturada de sales de Rochelles (500 ml) y una disolución saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla fue filtrada y el sólido restante fue lavado con agua y secado al vacío para permitir el compuesto titular (3,39 g, 99%) como un sólido amarillo brillante, LCMS m/z 295,30 [M+H]⁺ a Temp ambiente durante 0,84 min.

Ejemplo 1

N-[4-[6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidropirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-fenil]2-metil-butiramida

Cloruro de (±)-2-metilbutirilo (13,6 µl, 0,11 mmoles) fue añadido gota a gota a lo largo de 30 segundos a una disolución agitada de 2-(4-amino-fenil)-6-fluoro-2,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-3-ona (intermedio 2) (30 mg, 0,10 mmoles), trietilamina (14 µl, 0,11 mmoles) y 4- dimetilaminopiridina (2,4 mg, 0,02 mmoles) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. el sólido amarillo fue entonces filtrado y purificado lavándolo secuencialmente con una disolución saturada de bicarbonato sódico (1 ml), acetato de etilo (1 ml) y alcohol etílico (0,5 ml) y finalmente secado bajo succión para dar el compuesto titular (10 mg, 26%) como un sólido amarillo brillante, LCMS m/z 379,36 [M+H]⁺ a Temp. Ambiente 1,18 min. δ_H (400 MHz, (CD₃)₂SO) 9,89 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,15 (2H, d J 9,0 Hz), 8,01 (1H, d J 7,0 Hz), 7,69 (2H, d J 9,0 Hz) 7,57-7,46 (2H, m), 2,46-2,39 (1H, m) 1,69-1,36 (2H, m), 1,11 (3H, d J 6,8 Hz), 0,91 (3H, t J 7,3 Hz).

El compuesto titular, y los compuestos de los Ejemplos subsiguientes, fueron ensayados en el ensayo descrito a continuación en la sección de Ensayo, para determinar sus actividades como inhibidores de la interacción CD80-CD28. El presente compuesto titular tiene una tasa de actividad de ***.

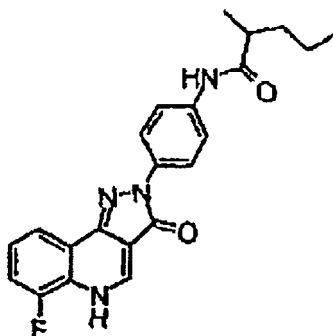
Ejemplo 2-49

Los siguientes compuestos fueron sintetizados por la ruta descrita en el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido clorado apropiado por cloruro de (±)-2-metilbutirilo:

ES 2 282 693 T3

Ejemplo 2

Ácido 2-metilpentanoico[4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidropirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-fenil]-amida

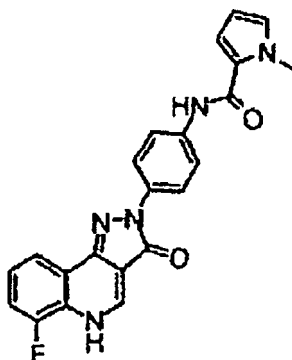


δ_H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) 9,92 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,12 (2H, d J 9,2 Hz), 8,05 (1H, d J 7,6 Hz), 7,70 (2H, d J 9,2 Hz) 7,63-7,53 (2H, m), 1,68-1,58 (1H, m) 1,38-1,28 (3H, m), 1,11 (3H, d J 6,6 Hz), 0,91 (3H, t J 7,1 Hz).

Actividad ***

Ejemplo 3

Ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico[4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-fenil]-amida

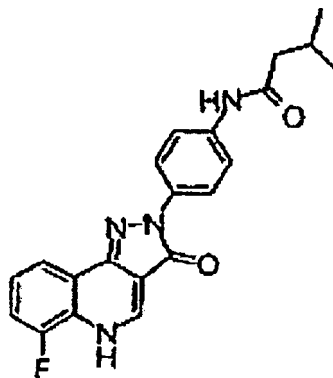


δ_H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) 9,76 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,26 (2H, d J 9,0 Hz), 7,97-7,94 (1H, m), 7,73 (2H, d J 9,0 Hz) 7,39-7,28 (2H, m), 7,07-7,01 (2H, m) 3,91 (3H, s).

Actividad *

Ejemplo 4

N-[4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-fenil]-3-metil-butiramida

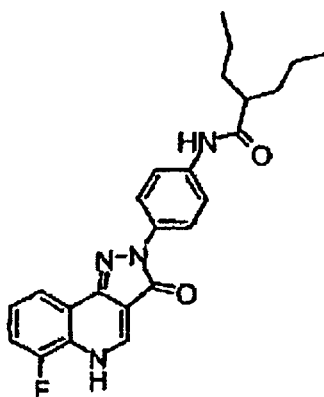


δ_H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) 9,92 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,14 (2H, d J 9,2 Hz), 8,01 (1H, d J 7,3 Hz), 7,67 (2H, d J 9,2 Hz) 7,57-7,47 (2H, m), 2,21 (2H, d J 6,8 Hz) 2,14-2,07 (1H, m), 0,96 (6H, d J 6,6 Hz).

Actividad **

Ejemplo 5

Ácido 2-Propil-pentanoico[4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-fenil]-amida

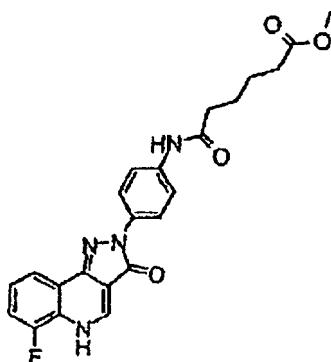


δ_H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) 9,93 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,11 (2H, d J 9,2 Hz), 8,05 (1H, d J 7,8 Hz), 7,70 (2H, d J 9,0 Hz) 7,59-7,46 (2H, m), 2,46-2,35 (1H, m) 1,63-1,27 (4H, m), 0,90 (6H, t J 7,1 Hz).

Actividad *

Ejemplo 6

Ácido 5-[4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-fenilcarbamoil]pentanoico-metil éster

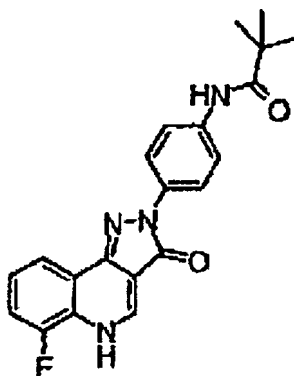


δ_H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) 9,85 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,25 (2H, d J 9,0 Hz), 7,91-7,90 (1H, m), 7,59 (2H, d J 9,0 Hz) 7,29-7,20 (2H, m), 3,61 (3H, s) 2,38-2,28 (4H, m), 1,64-1,50 (4H, m).

Actividad ***

Ejemplo 7

N-[4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida

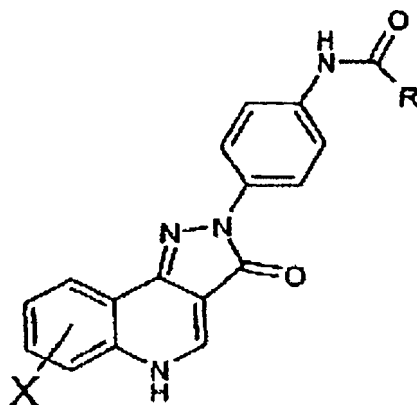


ES 2 282 693 T3

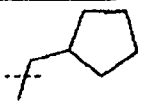
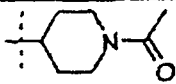
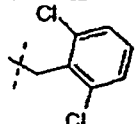
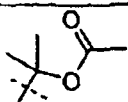
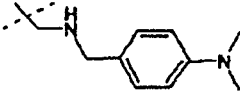
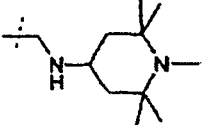
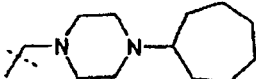
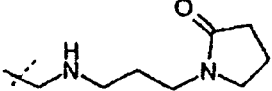
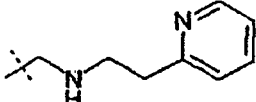
δ_H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) 9,26 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,15 (2H, d J 9,2 Hz), 8,03 (1H, d J 8,8 Hz) 7,71 (2H, d J 9,2 Hz), 7,56-7,47 (2H, m), 1,26 (9H, s).

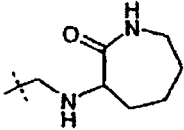
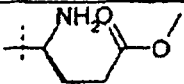
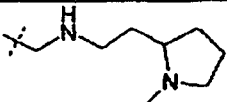
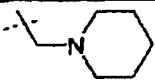
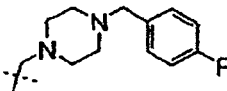
Actividad **

Los Ejemplos 8 a 28 fueron también preparados mediante el método del Ejemplo 1 usando el ácido clorado apropiado:



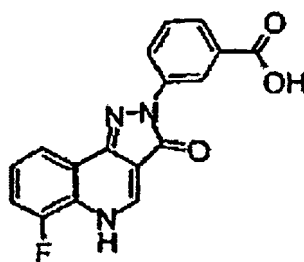
Ejemplo	X	R	E.M. (MH+)	Actividad
8	6-F		443,4	**
9	6-F	-CH ₂ Cl	371,31	**
10	6-F		389,34	*
11	6-F		485,45	*
12	6-F	CO ₂ Me	381,34	**
13	6-F	OEt	367,18	
14	6-F		507,43	*
15	6-F		466,41	**
16	6-F	Me	337,36	**
17	6-F	CH(Et)CH ₂ CH ₂ CH ₂ Me	421,46	*
18	6-F	CH(Et) ₂	393,41	***

19	6-F		405,41	**
20	6-F		448,44	**
21	6-F		481,35	**
22	6-F		423,42	***
23	6-F	$(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Me}$	493,51	**
24	6-F	iPr	365,36	***
25	6-F	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$	411,4	**
26	6-F	$\text{CH}(\text{Me})(\text{nPr})$	393,42	***
27	6-F	CH_2OMe	367,24	**
28	6-F		390,33	**
29	6-F	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{Me})_3$	422,1 (M+)	***
30	6-F	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	408,3	***
31	6-F	$\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})(\text{Ph})$	499,3	*
32	6-F		485,3	*
33	6-F		505,1	***
34	6-F		517,2	***
35	6-F		477,1	***
36	6-F		457,1	**

37	6-F		463,1	**
38	6-F		438,3	**
39	6-F		463,2	***
40	6-F		460,4	**
41	6-F	$\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})_2$	479,4	**
42	6-F		420,2	**
43	H	$\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$	348,3	**
44	H	$\text{CH}(\text{Me})\text{nPr}$	375,3	*
45	H	iPr	347,3	**
46	6-F	$\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$	366,3	***
47	H	$\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$	361,3	**
48	6-F		529,1	**
49	6-F	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ph}$	456,4	**

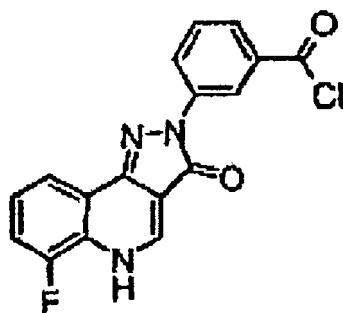
Preparación del intermedio 3

Ácido 3-(6-Fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoico



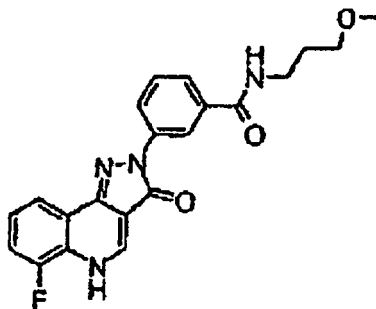
Ácido 3-hidrazinobenzoico (1,91 g, 0,013 moles) fueron añadidos en una porción a una disolución agitada de ácido 4-cloro-8-fluoro-quinolin-3-carboxílico etil éster (2,93 g, 0,011 moles) en n-butanol (60 ml) a temperatura ambiente. La disolución fue calentada con reflujo durante 16 h, enfriada a temperatura ambiente y el sólido amarillo resultantes filtrado, lavado con tert-butil metil éter y después secado. El sólido fue redissuelto en una disolución de tetrahidrofurano: agua (2:1; 21 ml) e hidróxido de litio (1,27 g, 0,031 moles) fue después añadido. Tras agitación a temperatura ambiente durante 16 h, el ácido clorhídrico concentrado (3 ml) fue añadido gota a gota a la mezcla para precipitar un sólido amarillo que fue filtrado y secado al vacío para dar el compuesto titular (intermedio 3) (2,32 g, 63%) como un sólido amarillo brillante.

Preparación del intermedio 4

Cloruro de 3-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoilo

Cloruro de oxalilo (20 ml, 0,2 moles) fue añadido gota a gota a lo largo de 2 min a una disolución agitada de ácido 3-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoico (intermedio 3) (2,0 g, 6,1 mmoles) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. N,N-dimetilformamida (50 μ l) fue añadida y la mezcla resultante calentada a 50°C durante 1 h. la disolución fue entonces enfriada a temperatura ambiente y después concentrada in vacuo para dejar el compuesto titular (intermedio 4) (2,0 g, 96%) como un sólido beige.

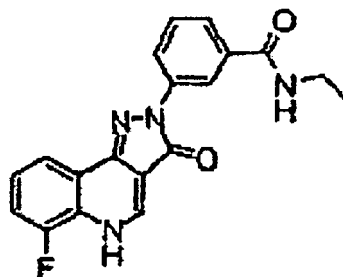
Ejemplo 50

3-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-N-(3-metoxi-propilo)-benzamida

3-metoxipropilamina (0,026 g, 0,29 mmoles) fue añadida a una disolución agitada de cloruro de 3-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoilo (intermedio 4) (26 mg, 0,29 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 15 min. Trietanolamina (0,2 ml, 1,4 mmoles) fue entonces añadida y la mezcla resultante agitada durante toda la noche. Ácido clorhídrico 1 M (3-4 ml) fue añadido gota a gota para precipitar un sólido amarillo que fue filtrado y secado bajo succión para dar la amida (79 mg, 0,20 mmoles) como un sólido amarillo, LCMS m/z 395,25 [M+H]⁺ a Temp. Ambiente 1,04 min; δ_H (400 MHz, (CD₃)₂SO) 8,59 (1H, m), 8,57 (1H, s), 8,39 (1H, app d J 9,3 Hz), 8,08 (1H, app d J 7,3 Hz), 7,66-7,53 (5H, m), 3,37-3,33 (4H, m), 3,27 (3H, s), 1,83-1,77 (2H, m).

Actividad **

Ejemplo 51

N-Etil-3-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzamida

ES 2 282 693 T3

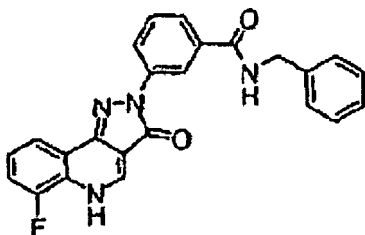
Preparado mediante el método del Ejemplo 53 sustituyendo etilamina por 3-metoxipropilamina.

δ_H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) rotómero principal medido; 8,56 (1H, brs), 8,47 (1H, m), 8,21 (2H, d J 8,5 Hz), 7,94 (2H, d J 8,5 Hz) 3,96 (3H, s), 3,31 (2H, q J 7,3 Hz) 2,58 (3H, s), 1,15 (3H, t J 7,4 Hz).

Actividad **

Ejemplo 52

N-Bencil-3-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-*c*]quinolín-2-il)-benzamida

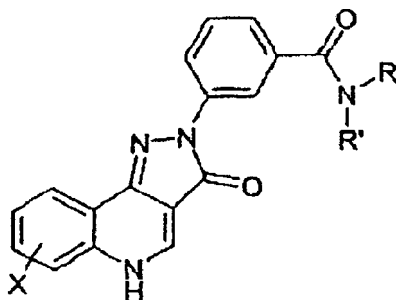


Preparado mediante el método del Ejemplo 53 sustituyendo bencilamina por 3-metoxipropilamina.

LCMS m/z 427,16 $[M+H]^+$ a Temp. Ambiente 1,28 min.

Actividad *

Los Ejemplos 53 a 64 fueron preparados mediante el método del ejemplo 50, usando la amina apropiada.

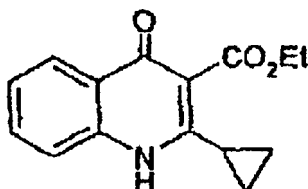


Ejemplo	X	R	R'	E.M. (MH+)	Actividad
53	6-F	$CH_2CH_2CH_2N(Me)_2$	Me	422,5	*
54	6-F	$CH_2CH_2CH_2N(Me)_2$	H	408,4	**
55	6-F		H	420,4	*
56	6-F		H	434,4	*
57	6-F		H	448,4	**
58	6-F	$CH_2CH_2CH_2CH_2N(Me)_2$	H	422,4	**
59	6-F	CH_2CH_2OMe	H	381,3	**
60	6-F	Et	Et	379,3	*
61	6-F	CH_2CO_2Me	H	395,2	*
62	6-F	CH_2CCH	H	361,3	**
63	6-F	CH_2Ph	Me	427,2	**
64	6-F			463,3	*

Ejemplo 65

N-(3-Dimetil amino propil)-4-(4-ciclopropil-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-*c*]quinolín-2-il)-benzamida

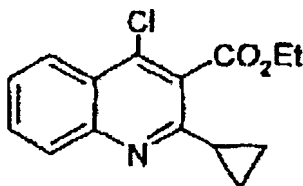
Etapa 1

Ácido 2-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico etil éster

Una disolución de ácido 3-ciclopropilo-3-oxo-propiónico metil éster (6,2 g, 0,038 moles), -ácido 2-amino benzoico etil éster (4,95 g, 0,03 moles) y ácido p-toluén sulfónico (0,04 g, 0,2 mmoles) en tolueno (25 ml) fue calentado a 125°C durante 2 h; 15 ml de disolvente fue entonces destilado. A la disolución naranja residual se añadió etóxido sódico (2 M, 15 ml) en etanol (la mezcla de reacción se vuelve roja). Esta mezcla roja fue agitada a 120°C durante 2 h; 15 ml de disolvente fueron de nuevo destilados. La mezcla de reacción fue dejada enfriar a temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo (1 litro), extraída con HCl 0,1 M y agua. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio y concentrados in vacuo para dejar una residuo naranja que fue lavado una vez con acetato de etilo frío para dar ácido 2-ciclo-propil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico etil éster (3,87 g, 53%) como un sólido blanco hueso. LCMS *m/z* 244,14 [M+H]⁺ a Temp. Ambiente 0,78 min, 89%, *m/z* 230, 11 [Ácido+H]⁺ a Temp. Ambiente 1,27, 11%.

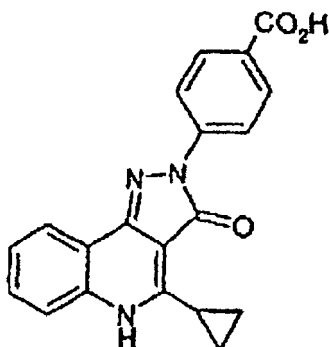
δ_H (400 MHz, (CD₃)₂SO) 11,04(1 H, s), 8,06 (1H, dd *J*₁ 1, 1, *J*₂ 8,1), 7,76-7,66 (2 H, m), 7,36 (1 H, td *J*₁ 1,1 *J*₂ 7,5) 3,89 (3 H, s), 2,16 (1 H, m) 1,18 (4H, d *J* 7,0).

Etapa 2

Ácido 4-Cloro-2-ciclopropil-quinolin-3-carboxílico etil éster

Oxícloruro fosfórico (0,77 ml, 0,082 moles) fue añadido en una porción a una suspensión de ácido 2-ciclopropilo-4-oxo-1,4- dihidro-quinolin-3-carboxílico etil éster (1,0 g, 0,041 moles) en acetonitrilo y la mezcla fue calentada a 75°C durante 90 minutos (se vuelve una disolución clara por encima de 65°C). La disolución marrón clara resultante fue vertida en bicarbonato sódico saturado (100 ml); la suspensión fue extraída con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados fueron secados y concentrados in vacuo para dejar el ácido 4-cloro-2-ciclopropil-quinolín-3-carboxílico etil éster (1,15 g, 106%) como un sólido blanco hueso. *R_f* (AcOEt) = 0,73.

Etapa 3

*Ácido 4-(4-ciclopropilo-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-*c*]quinolín-2-il)-benzoico*

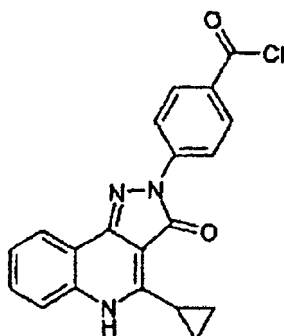
ES 2 282 693 T3

Ácido 4-cloro-2-ciclopropilo-quinolín-3-carboxílico etil éster (1,15 g, 0,0041 moles) y ácido 4-hidrazino-benzoico (1,0 g, 0,0068 moles) fueron agitados en etanol (30 ml) con refluxo durante 16 h. La suspensión amarillo brillante fue diluida con heptano, filtrada, lavada con éter t-butilmetilo frío y dejada secar bajo succión para dar un sólido en bruto que contienen hidracina. Este sólido fue suspendido en HCl 1 M, filtrado, lavado con agua y después secado *in vacuo* para dar ácido 4-(4-ciclopropilo-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoico (1,135 g, 80%) como un sólido amarillo, LCMS m/z 346,20 $[M+H]^+$ a Temp ambiente 1,05 min: 96% de pureza.

δ_H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) 11,4 (1H, s), 8,43 (2H, d J 8,1), 8,21 (1H, dd J_1 1, 2, J_2 8,1), 8,07 (2 H, d J 8,1) 7,92 (1 H, d J 8,1), 7,67 (1 H, t J 6,6), 7,52 (1 H, t J 6,5), 3,43 (1 H, m), 1,59 (2 H, m), 1,43 (2 H, m).

Etapa 4

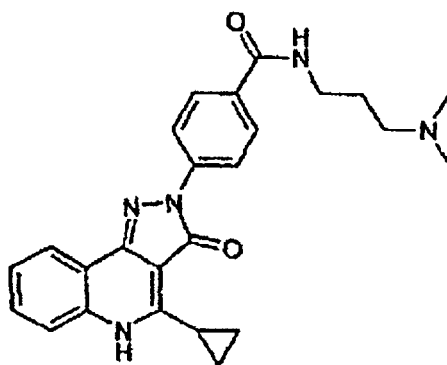
Cloruro de 4-(4-ciclopropil-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoilo



A una suspensión de ácido 4-(4-ciclopropil-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoico (0,19 g 0,55 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,6 ml, 0,01 moles) seguido por una gota de dimetil formamida. La mezcla fue agitada en atmósfera de nitrógeno a 45°C durante 8 h. El disolvente fue eliminado *in vacuo* para dar cloruro de 4-(4-ciclopropil-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoilo como un sólido amarillo pálido, LCMS m/z $[M+MeOH-Cl]^+$ a Temp. Ambiente 1,46 min: 95% de pureza. Usado sin purificación adicional.

Etapa 5

N-(3-dimetilamino propilo)-4-(4-ciclopropil-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzamida

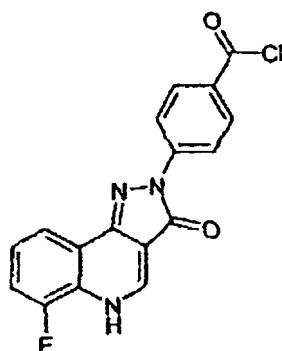


A una disolución parcial de cloruro de 4-(4-ciclopropil-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoilo (0,1 g, 0,28 mmoles) finamente triturado en tetrahidrofurano (6 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución de 3-dimetilamino-propilamina (0,03 g, 0,3 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla fue agitada a Temp. Ambiente durante 3 h. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida y el sólido amarillo fue lavado con un poco de agua saturada con bicarbonato sódico, y secado al vacío para dar N-(3-dimetilamino propil)-4-(4-ciclopropil-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzamida (57 mg, 47%) como un sólido amarillo. LCMS m/z 430,11 $[M+H]^+$ a Temp. Ambiente 0,99 min: 100% de pureza.

Actividad ***

Preparación del intermedio 5

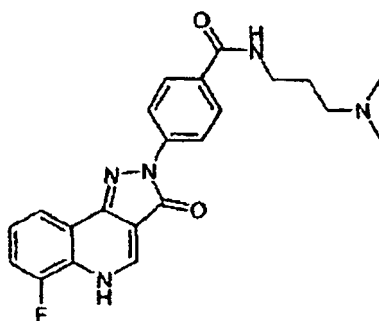
Cloruro de 4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoilo



A una suspensión de ácido 4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoico (1,1 g, 3,4 mmoles) finamente triturado en diclorometano (6 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,4 ml, 29 mmoles) seguido por una gota de dimetilformamida. La mezcla fue agitada en atmósfera de nitrógeno a 45°C durante 3 h. El disolvente fue eliminado al vacío para dar cloruro de 4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoilo (1,15 g, cuantitativo) como un sólido amarillo pálido que fue usado sin purificación adicional.

Ejemplo 66

Hidrocloreto de N-(3-dimetilamino propil)-4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzamida

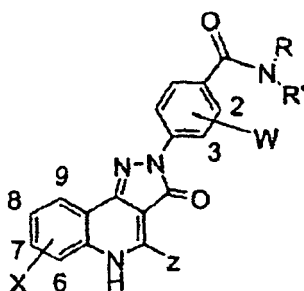


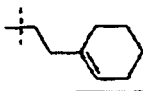
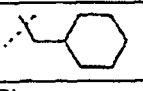
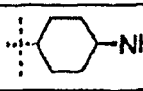
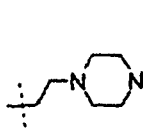
A una disolución parcial de cloruro de 4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzoilo (0,1 g, 0,3 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución de 3-dimetilamino propilamina (0,03 g, 0,3 mmoles) en tetrahidrofurano. La mezcla fue agitada a Temp. ambiente durante 90 minutos. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida y el sólido amarillo fue purificado vía gel de sílice FCC (un gradiente de elusión, MeOH:H₂O, Fluka C₁₈ de fase inversa para dar hidrocloreto de N-(3-dimetilamino propilo)-4-(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidro-pirazol[4,3-c]quinolín-2-il)-benzamida (70 mg, 53%) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 408,39 [M+H]⁺ a Temp. Ambiente 0,89 min: 90% de pureza

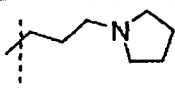
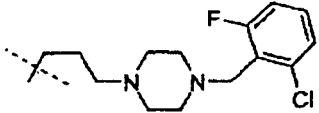
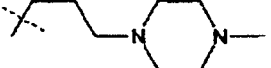
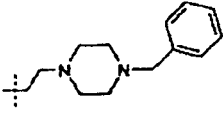
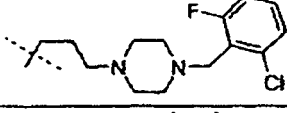
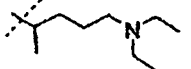
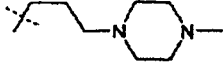
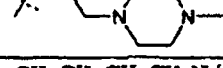
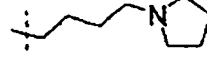
Actividad ***

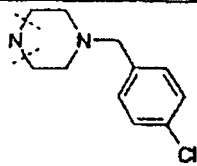
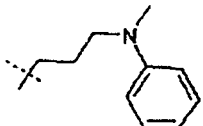
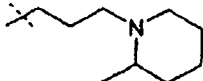
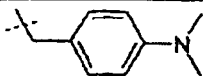
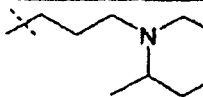
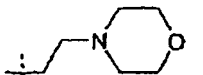
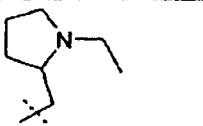
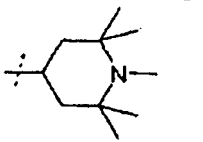
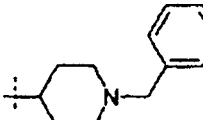
Ejemplos 67-141 fueron preparados de modo análogo a partir del cloruro de benzoilo apropiado y la amina apropiada



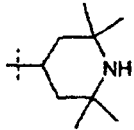
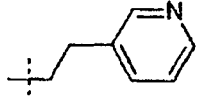
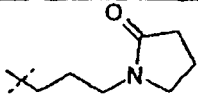
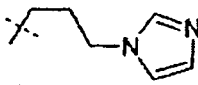
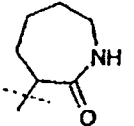
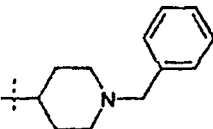
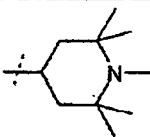
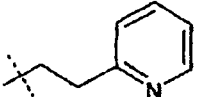
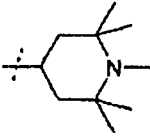
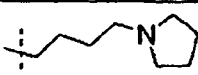
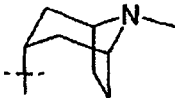
Ejemplo	X	Z	W	R	R'	E.M. (MH ⁺)	Acti- dad
67	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		391,3	**
68	6-F	H	H	-CH ₂ Fenilo -	H	413,2	***
69	6-F	H	H	-CH ₂ Fenilo -	Me	427,3	**
70	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ OMe	H	381,2	***
71	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	394,3	***
72	6-F	H	H	-CH ₂ CO ₂ Me	H	395,3	***
73	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	H	395,2	***
74	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	408,3	***
75	6-F	H	H		H	431,3	**
76	6-F	H	H		H	419,2	**
77	6-F	H	H	Et	H	351,2	***
78	6-F	H	H	Et	Et	379,3	**
79	6-F	H	H		H	420,4	***
80	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	Me	422,4	***
81	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	422,4	***
82	6-F	H	H		H	448,5	***
83	6-F	H	H		H	434,4	***
84	6-F	H	H		H	525,3	***
85	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	450,3	***
86	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	390,2	***
87	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	432,1	**

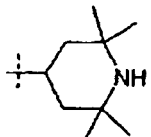
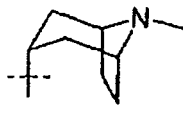
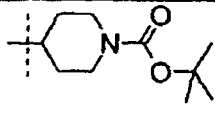
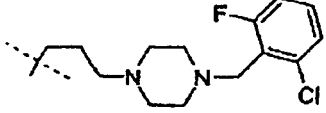
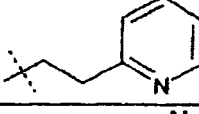
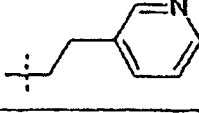
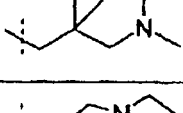
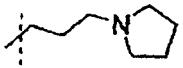
ES 2 282 693 T3

88	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	432,2	**
89	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	Me	404,2	**
90	6-F	H	2-Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	H	442,1	**
91	H	H	H		H	416,1	**
92	H	H	H		H	573,0	**
93	H	H	H		H	445,1	**
94	H	H	H		H	507,1	**
95	6-F	H	H		H	591,0	***
96	H		H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	H	430,1	***
97	6-F	H	H		H	464,1	***
98	6-F	H	H		H	463,1	***
99	6-F	H	3-Cl		H	482,1	**
100	6-F	H	2-Cl		H	497,1	**
102	6-F	H	2-Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	484,1	**
103	6-F	H	3-Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	H	442,1	**
104	H		H		H	470,4	***

105	6-F	H	H			516,3	*
106	6-F	H	H		H	470,3	***
107	6-F	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})_2$	H	451,4	***
108	6-F	H	2-Cl		H	496,2	**
109	6-F	H	H		H	456,1	***
110	6-F	H	2-Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	H	456,1	**
111	6-F	H	H			406,2	**
112	6-F	H	H		H	462,1	***
113	6-F	H	H		H	436,1	***
114	6-F	H	H		H	434,4	***
115	6-F	H	H		H	476,1	***
116	6-F	H	H		H	496,1	***
117	6-F	H	H		H	436,3	***

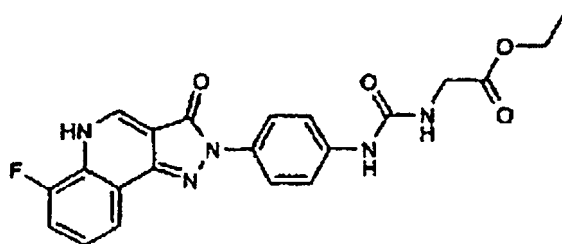
ES 2 282 693 T3

118	6-F	H	H		H	462,3	***
119	6-F	H	H		H	428,1	**
120	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ SEt	H	411,3	***
121	6-F	H	H		H	448,3	**
122	6-F	H	H		H	431,3	***
123	6-F	H	H		H	434,3	**
124	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	H	450,4	***
125	6-F		H		H	536,1	***
126	6-F		H		H	516,2	***
127	6-F	H	H		H	428,3	*
128	6-F	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	H	411,3	**
129	H		H		H	498,5	***
130	6-F		H		H	488,4	***
131	6-F	H	H		H	446,3	***

132	6-F		H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	H	448,2	***
133	6-F		H		H	502,3	***
134	6-F		H		H	486,3	***
135	6-F		H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	490,3	***
136	6-F		H		H	546,2	**
137	6-F		H		H	631,2	***
138	6-F		H		H	468,2	**
139	6-F		H		H	468,2	*
140	6-F		H		H	476,2	***
141	6-F		H		H	474,3	***

Ejemplo 142

Ácido {3-[4(6-fluoro-3-oxo-3,5-dihidropirazol[4,5-c]quinolin-2-il)-fenil]ureido}acético etil éster



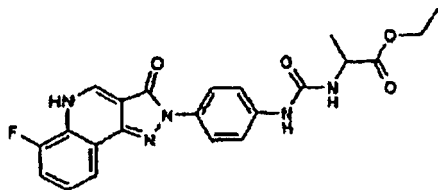
Etil cianatoacetato (31 mg, 0,24 mmoles) fueron añadidos en una porción a una disolución agitada de 2-(4-amino-fenil)-6-fluoro-2,5-dihidropirazol[4,3-c]quinolín-3-ona (intermedio 2) (50 mg, 0,17 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió entonces agua (1 ml) a la mezcla para

ES 2 282 693 T3

precipitar un sólido, que fue filtrado, lavado con agua (1 ml) y después con acetato de etilo (1 ml) y finalmente secado mediante succión para dejar la urea como un sólido amarillo, LCMS m/z 424,40 [M+H]⁺ a Temp. ambiente durante 1,06 min.

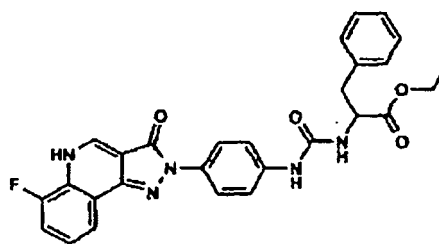
Actividad ***

Ejemplos 143 y 144



Ejemplo 143

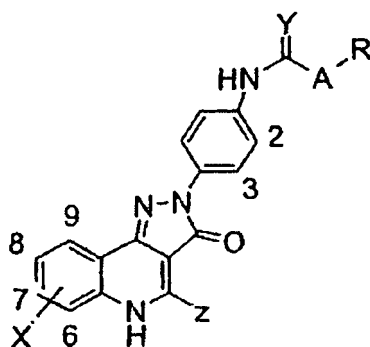
LCMS m/z 438,41 [M+H]⁺
a Temp. Amb. 1,13 min
Actividad **

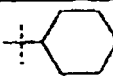
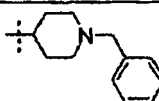
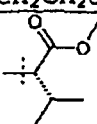
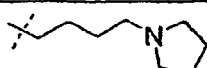


Ejemplo 144

LCMS m/z 438,41 [M+H]⁺
a Temp. Amb. 1,35 min
Actividad *

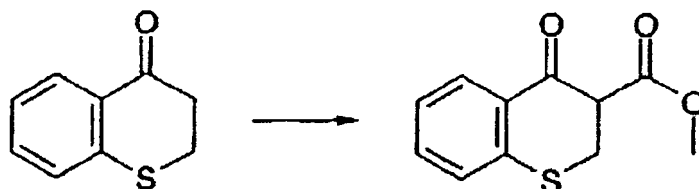
Los siguientes compuestos fueron sintetizados mediante el método del Ejemplo 142, sustituyendo el isocianato apropiado, isotiocianato o cloroformiato por cianatoacetato de etilo.



Ejemplo	X	Z	Y	R	A	E.M. (MH ⁺)	Activi- dad
144	6-F	H	O	iPr	NH	380,3	***
145	6-F	H	O	nPr	NH	380,3	***
146	6-F	H	O	tBu	NH	394,4	***
147	6-F	H	O	Ph	NH	414,3	**
148	6-F	H	S		NH	394,3	**
149	6-F	H	S		NH	436,4	*
150	6-F	H	O	tBu	O	395,3	***
151	6-F	H	O	Et	O	367,2	**
152	6-F	H	O	CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	O	410,2	***
153	H		O	Me	O	375,3	**
154	6-F	H	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	O	424,1	***
155	6-F	H	O		O	512,3	**
156	6-F	H	S	nPentyl	NH	424,4	**
157	6-F	H	S	CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃	NH	424,4	**
158	6-F	H	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	NH	465,4	***
159	H	H	O	nPr	NH	362,3	***
160	H	H	S		NH	376,1	**
161	6-F	H	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	NH	423,3	***
162	H	H	O		NH	434,5	***
163	6-F	H	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	NH	437,2	***
164	6-F	H	O		NH	463,5	***

Intermedio 6

Preparación de metil 4-oxotiocromano-3-carboxilato



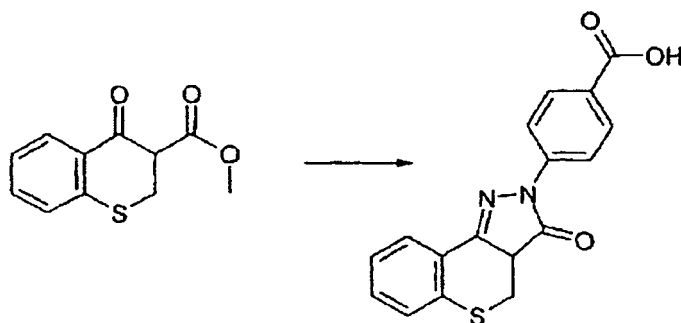
El tetrahidrofurano seco (60 ml) fue enfriado en atmósfera de nitrógeno hasta -50 a -60°C. Una disolución de bis (trimetilsilil) amida de litio 1 M en hexano (56 ml, 56 mmoles) fue añadida. La temperatura fue mantenida a -50 hasta -60°C y tiocroman-4-ona fue añadida gota a gota a lo largo de 20 min. La agitación fue continuada a baja temperatura durante 60 min. Metil cianoformiato (4,84 ml, 60,9 mmoles) fue añadido gota a gota a lo largo de 5 min a la mezcla de reacción. La suspensión obtenida fue agitada a -50 hasta -60°C durante 80 min y después fue dejada calentar a temperatura ambiente. Una disolución de cloruro de amonio saturada (100 ml) fue añadida. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con

ES 2 282 693 T3

agua (50 ml), secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas al vacío. Un aceite anaranjado fue obtenido y purificado mediante cromatografía en columna. El compuesto titular fue aislado como un sólido amarillo (4,70 g, 21,1 mmoles, 42%). LCMS: m/z 221 [M-H]⁺.

Intermedio 7

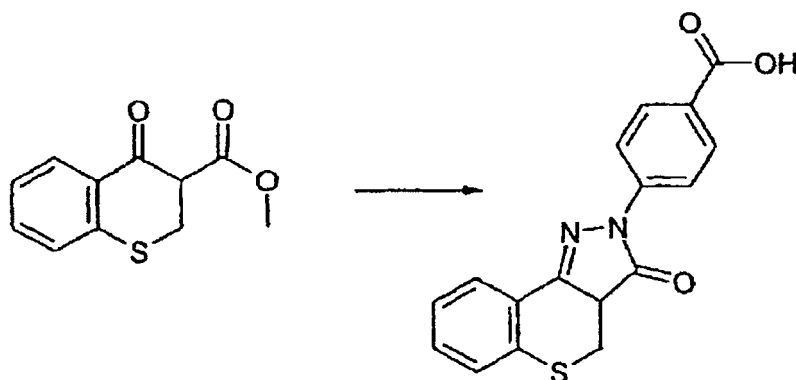
Preparación de ácido 4-(3-oxo-3a,4-dihidro-3H-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2-ilo)-benzoico



4-oxotiocromano-3-carboxilato (0,50 g, 2,25 mmoles) y ácido hidrazinobenzoico (0,377 g, 2,48 mmoles) fueron mezclados en ácido acético (6 ml). La mezcla fue calentada con reflujo durante 30 min. El exceso de ácido acético fue eliminado mediante destilación para dar un aceite marrón. Dietiléter fue añadido, se formó un precipitado que fue recogido mediante filtración y secado al vacío. El producto en bruto fue aislado como un sólido rojizo/marrón (797 mg). LCMS: m/z 325 [M+H]⁺. No se llevó a cabo purificación.

Intermediario 8

Preparación de ácido 4-(3-oxotiocromeno [4,3-c]pirazol-2(3H)-ilo)-benzoico

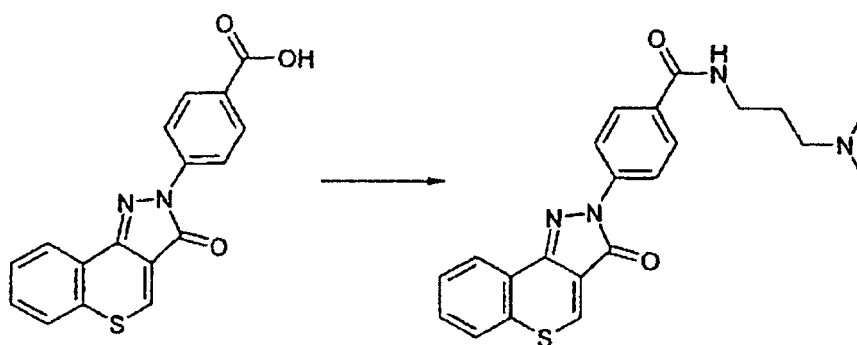


Ácido 4-(3-oxo-3a,4-dihidro-3H-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2-ilo)-benzoico en bruto (250 mg, 0,77 mmoles) fue disuelto en sulfóxido de dimetilo (6 ml). O-cloranilo (189 mg, 0,77 mmoles) fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (20 ml) y los sólidos fueron recogidos mediante filtración y lavados con agua. La galleta de filtro fue triturada con tolueno, filtrada y secada al vacío. El compuesto titular fue aislado como un sólido marrón oscuro (230 mg, 0,71 mmoles, 92%). LCMS: M/Z 323 [M+H]⁺

Alternativamente el ácido 4-(3-oxo-3a,4-dihidro-3H-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2-ilo)-benzoico en bruto puede ser agitado en sulfóxido de dimetilo bajo exposición al aire. Se encontró que la oxidación por aire proporciona un producto limpio, sin embargo la reacción es mucho más lenta.

Ejemplo 165

Preparación de *N*[3-(dimetilamino)propilo]-4-(3-oxotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-2(3*H*)-il)benzamida

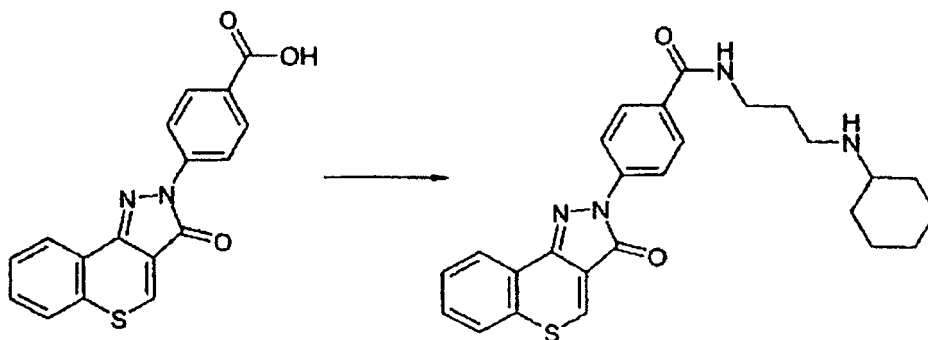


El ácido 4-(3-oxotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-2(3*H*)-il)-benzoico (55 mg, 0,17 mmoles) fue suspendido en dimetilacetamida anhidra (1 ml). Diisopropil-etil amina (46,5 mg, 0,36 mmoles, 62 μ l) fue añadida seguida por 3-dimetilaminopropilamina (17,5 mg, 0,17 mmoles) y [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilamino-metilen]dimetil-amonio hexafluoruro de fosfato (65 mg, 0,17 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h y fue purificada mediante HPLC preparativa. El compuesto titular fue aislado como un sólido marrón. LCMS: *m/z* 407 [M+H]⁺

Actividad **

Ejemplo 166

Preparación de *N*[(ciclohexilamino)propil]-4-(3-oxotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-2(3*H*)-il)benzamida

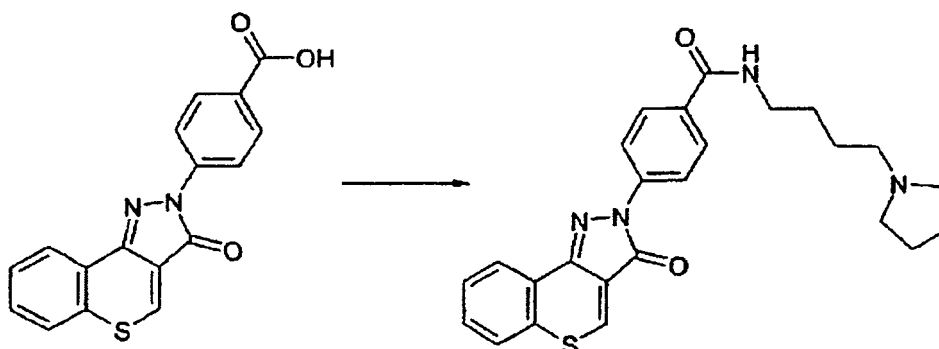


La reacción fue llevada a cabo como se describe anteriormente. LCMS: *m/z* 461 [M+H]⁺

Actividad ***

Ejemplo 167

Preparación de *N*-(pirrolidin-1-il-butil)-4-(3-oxotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-2(3*H*)-il)benzamida



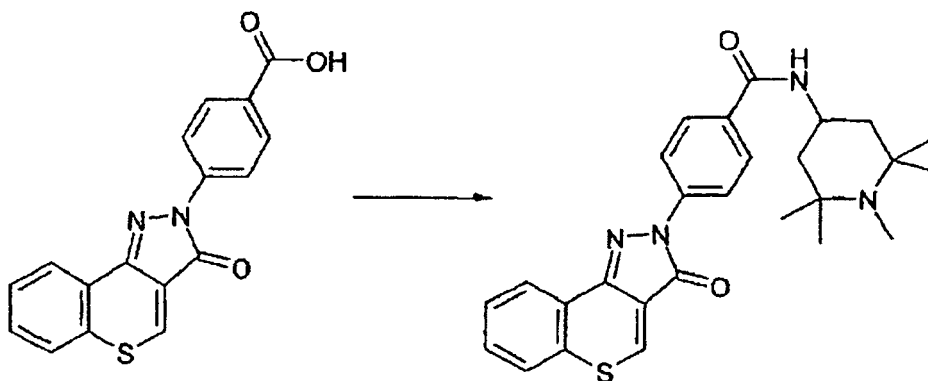
ES 2 282 693 T3

La reacción fue llevada a cabo como se describe anteriormente. LCMS: m/z 447 [M+H]⁺

Actividad *

5 Ejemplo 168

Preparación de 4-(3-oxotiocromeno[4,3-c]pirazol-2(3H)-il)-N-1, 2, 2, 6, 6-pentametilpiperidin-4-ilbenzamida

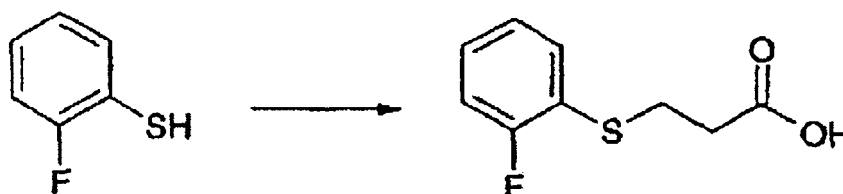


La reacción fue llevada a cabo como se describe anteriormente. LCMS: m/z 475 [M+H]⁺

Actividad **

Intermedio 9

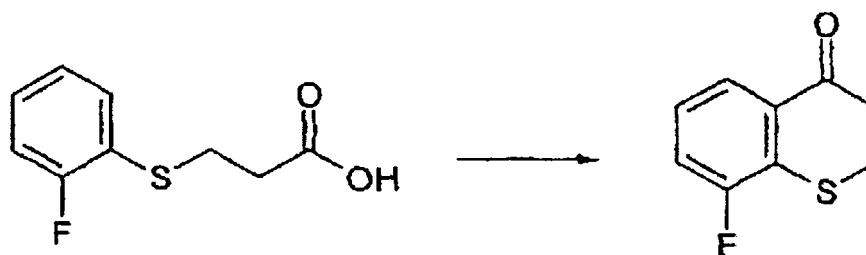
Preparación de ácido 3-[(2-fluorofenil)sulfanil]propanoico



2-fluorotiofenol (5,0 g, 39 mmoles) fue disuelto en tetrahidrofurano (50 ml) en atmósfera de nitrógeno. Trietilamina (3,94 g, 5,33 m, 85,8 mmoles) fue añadida. Ácido acrílico (2,81 g, 2,67 ml, 39 mmoles) fue disuelto en tetrahidrofurano y añadido gota a gota a la disolución de reacción a lo largo de 2 h a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Ácido clorhídrico 1 M (50 ml) fue añadido y las fases fueron separadas: La fase acuosa fue lavada con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fase orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas al vacío. Un aceite amarillo fue obtenido el cual solidificó tras almacenarlo a temperatura ambiente. El sólido fue triturado con hexano, filtrado y secado al vacío. El compuesto titular fue aislado como un sólido blanco hueso (4,19 g, 20,9 mmoles, 54%).

Intermedio 10

Preparación de 8-fluoro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona

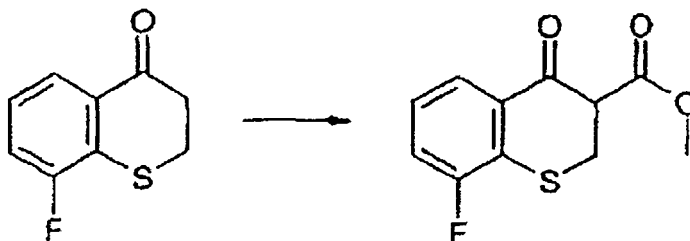


Ácido 3-[(2-fluorofenil)sulfanil]propanoico (4,0 g, 20 mmoles) fueron mezclados con ácido sulfúrico concentrado (20 ml) a 0-5°C. La disolución de reacción fue agitada a 0 hasta 5°C durante 3 h después dejada calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue detenida mediante goteo en hielo para dar una suspensión blanca. La

fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (1 x 200 ml, 1 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución de bicarbonato sódico saturada (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), ácido clorhídrico 1 M (50 ml) y agua (2 x 50 ml). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada al vacío. El compuesto titular fue aislado como un sólido amarillo (2,10 g, 11,5 mmoles, 58%).

Intermedio 11

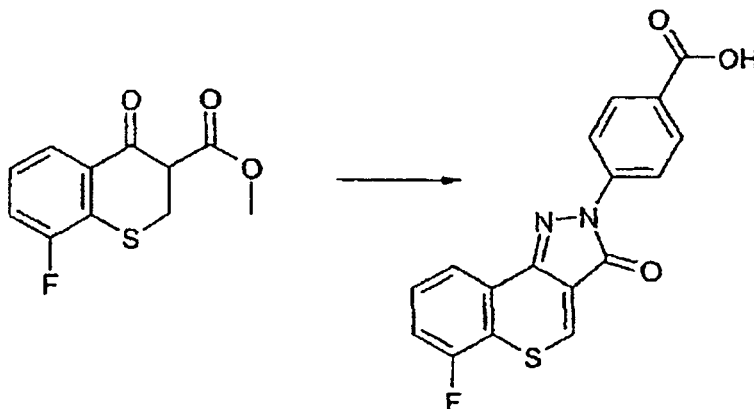
Preparación de metil 8-fluoro-4-oxotiocromano-3-carboxilato



Una disolución de hexametildisilazida de litio 1 M en hexano (13,2 ml) fue disuelta en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. La disolución fue enfriada a 78°C. 8-fluoro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona (2,00 g, 11 mmoles) fue disuelta en tetrahidrofurano (40 ml), la disolución fue transferida a un embudo de goteo y añadida gota a gota a lo largo de 30 minutos a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Una disolución naranja clara fue obtenida y fue agitada a -78°C hasta -65°C durante 2 h. El cianoformiato de metilo (0,935 g, 0,87 ml) fue disuelto en tetrahidrofurano (2 ml) y añadido gota a gota a la disolución de reacción. La agitación fue continuada a baja temperatura durante 1 h, la mezcla fue entonces dejada calentar a temperatura ambiente. La disolución de cloruro de amino saturada (20 ml) y agua (10 ml) fueron añadidas, las fases mezcladas durante 5 min y separadas. La fase acuosa fue lavada con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las fase orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. La mezcla fue filtrada y el disolvente eliminado al vacío para dar un aceite anaranjado. El aceite en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna; fase móvil: hexanos, gradiente de hexanos/acetato de etilo [90:10]. El compuesto titular fue aislado como un sólido amarillo (1,19 g, 4,95 mmoles, 45%).

Intermedio 12

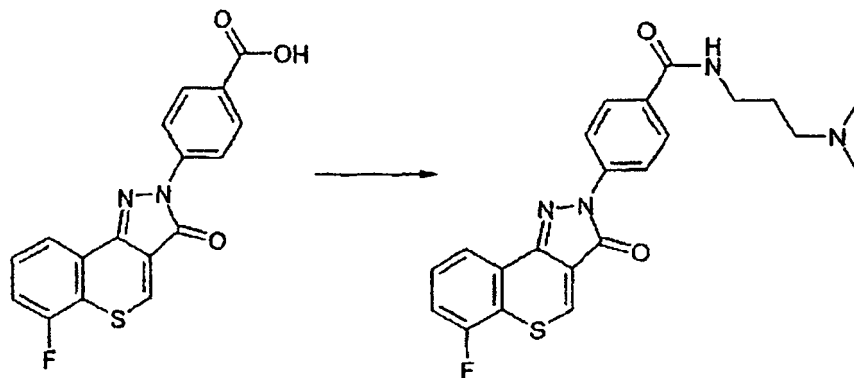
Preparación de ácido 4-(6-fluoro-3-oxotiocromeno[4,3-c]pirazol-2(3H)-il)benzoico



Metil 8-fluoro-4-oxotiocromano-3-carboxilato (1,19 g, 4,95 mmoles) y ácido 4-hidrazinobenzoico (7,55 mg, 4,95 mmoles) fueron mezclados con ácido acético glacial (10 ml). La mezcla fue calentada con reflujo durante 4 h. El exceso de ácido acético fue eliminado al vacío para dar un aceite anaranjado. Acetato de etilo (10 ml) fue añadido y la mezcla sonicada. La precipitación de un sólido anaranjado fue observada. Los sólidos fueron recogidos mediante filtración y lavados con acetato de etilo. La galleta de filtro fue introducida en sulfóxido de dimetilo (10 ml) y oxidada al aire a temperatura ambiente durante una semana. Agua (20 ml) fue añadida a la mezcla de reacción, los sólidos fueron recogidos mediante filtración, suspendidos en acetato de etilo, filtrados y secados al vacío. El compuesto titular fue aislado como un polvo anaranjado (175 mg, 0,51 mmoles, 10%). LCMS: m/z 341.

Ejemplo 169

Preparación de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-4-(6-fluoro-3-oxotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-2(3*H*)-il)benzamida

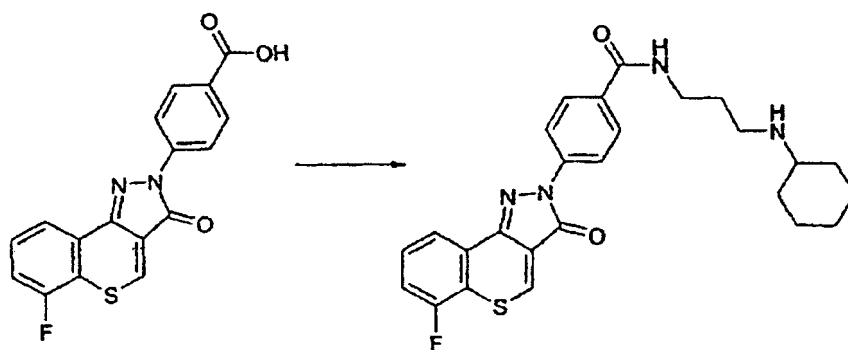


Ácido 4-(6-fluoro-3-oxotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-2(3*H*)-il)benzoico (41 mg, 0,12 mmoles) fue disuelto en dimetil acetamida anhidra (1 ml). Diisopropil-etil amina (46 mg, 0,36 mmoles, 62 μ l) fue añadida seguida por [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilamino-metilen]dimetil-amonio hexafluoruro fosfato (65 mg, 0,17 mmoles) y 3-dimetilaminopropilamino (12 mg, 0,12 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche y purificada mediante HPLC preparativo. El compuesto titular fue alisado como un sólido marrón. LCMS: M/z 425 $[M+H]^+$.

Actividad **

Ejemplo 170

Preparación de *N*-[(ciclohexilamino)propil]-4-(6-fluoro-3-oxotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-2(3*H*)-il)benzamida

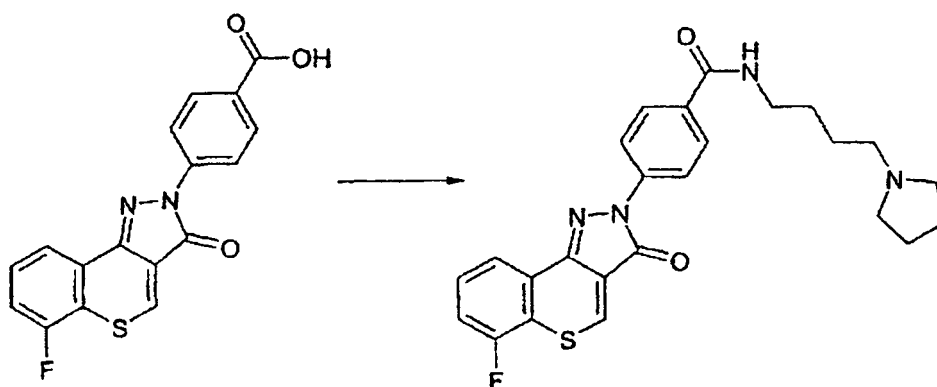


La reacción fue llevada a cabo como se describe anteriormente. LCMS: M/z 479 $[M+H]^+$

Actividad **

Ejemplo 171

Preparación de *N*-(pirrolidin-1-il-butil)-4-(6-fluoro-3-oxotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-2(3*H*)-il)benzamida

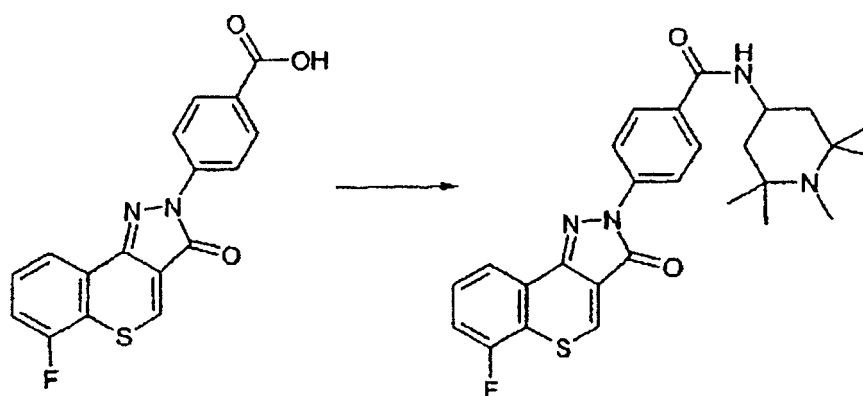


La reacción fue llevada a cabo como se describe a continuación. LCMS: M/Z $[M+H]^+$

Actividad ***

Ejemplo 173

Preparación de 4-(6-fluoro-3-oxotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-2(3*H*)-il)-*N*-1, 2, 2, 6, 6-pentametilpiperidin-4-ilbenzamida



La reacción fue llevada a cabo como se describe a continuación. LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

Actividad ***

Sección de Ensayo

Los ejemplos descritos anteriormente fueron ensayados en un ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogéneo libre de células (HTRF) para determinar su actividad como inhibidores de la interacción CD80-CD28.

En el ensayo, Europio y alofocianina (APC) se asocian con CD28 y CD80 indirectamente (a través de agentes de entrecruzamiento de anticuerpos) para formar un complejo, que une el Europio con el APC en cercana proximidad para generar una señal. El complejo comprende las siguientes seis proteínas: etiqueta de fluorescencia 1, agente de entrecruzamiento de anticuerpos 1, proteína de fusión CD28, proteína de fusión CD80, agente de entrecruzamiento de anticuerpos 2, y etiqueta fluorescente 2. La tabla a continuación describe estos agentes en mayor detalle.

ES 2 282 693 T3

Etiqueta fluorescente 1	Anti IgG de conejo marcado con Europio (1 $\mu\text{g/ml}$)
Agente de entrecruzamiento 1	IgG específico de conejo para el fragmento Fc de ratón (3 $\mu\text{g/ml}$)
Proteína de fusión CD28	Proteína de fusión CD28-fragmento Fc de ratón (0,48 $\mu\text{g/ml}$)
Proteína de fusión CD80	Proteína de fusión CD80-Fragmento Fab de ratón (C215) (1,9 $\mu\text{g/ml}$)
Agente de entrecruzamiento 2	$\alpha\text{M}\kappa$ -biotina: anticuerpo de cabra anti IgG biotinilado específico para la cadena kappa de ratón (2 $\mu\text{g/ml}$)
Etiqueta fluorescente 2	SA-APC: estreptavidina marcada con aloficocianina (8 $\mu\text{g/ml}$)

Durante la formación del complejo, Europio y APC son aproximados y una señal es generada.

Se midió la interacción inespecífica sustituyendo un fragmento Fab de ratón (C215) para la proteína de fusión del fragmento Fab de ratón CDE80 (1,9 $\mu\text{g/ml}$). El ensayo fue llevado a cabo en placas negras de 384 pocillos en un volumen final de 30 μl . Tampón de ensayo: Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM pH 7,8, que contiene BSA 0,1% (p/v) añadido justo antes a ser usado.

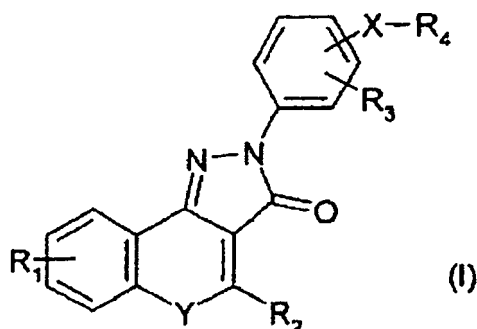
Los compuestos fueron añadidos a los reactivos anteriores en una serie de concentraciones que oscila entre 100 μM - 1,7 nM. La reacción fue incubada durante 4 horas a temperatura ambiente. Medidas duales fueron hechas usando un Contador de multimarcaje Wallac Victor 1420. La primera medida: excitación a 340 nm, emisión a 665 nm, retraso 50 μs , ventana de tiempo 200 μs . Segunda medida: excitación a 340 nm, emisión a 615 nm, retraso 50 μs , ventana de tiempo 200 μs . Las cuentas fueron corregidas automáticamente para el cruce de fluorescencias, apagado y fondo.

A modo de ilustración, los resultados de EC_{50} para los compuestos de los Ejemplos 15, 21, 29, 35 y 83 fueron 8 μM , 1,9 μM , 950 nM, 148 nM y 90 nM respectivamente. Por conveniencia, las EC_{50} de actividad de los compuestos ensayados son recogidas anteriormente en la forma de sumario como:

EC_{50} : * = >10 μM , ** = 1-10 μM , *** = < 1 μM .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéutica- o veterinariamente aceptable:



en la que

R_1 y R_3 independientemente representan H; F; Cl; Br; $-NO_2$; $-CN$; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por F o Cl; o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por F;

R_2 representa H, o alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_7 o fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , trifluorometoxi, alquiltio C_1-C_6 , fenilo, bencilo, fenoxi, cicloalquilo C_3-C_8 , hidroxilo, mercapto, amino, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, oxo, $-COOH$, $-SO_2OH$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-COR^A$, $-COOR^A$, $-SO_2OR^A$, $-NHCOR^A$, $-NHSO_2R^A$, $-CONHR^A$, SO_2NHR^A , $-NHR^A$, $-NR^AR^B$, $-CONR^AR^B$ o $-SO_2NR^AR^B$ en el que R^A y R^B son independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , y en el caso en el que “sustituido” significa sustituido por cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, bencilo o fenoxi, el anillo del mismo puede estar él mismo opcionalmente sustituido con cualquier de los anteriores, excepto cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, bencilo o fenoxi;

Y representa $-O-$, $-S-$, N-óxido, o $-N(R_5)-$ en el que R_5 representa H o alquilo C_1-C_6 ;

X representa un enlace o un radical alquilenos C_1-C_6 divalente;

R_4 representa $-C(=O)NR_6R_7$, en el que

R_6 representa un radical de fórmula $-(Alk)_b-Q$ en el que b es 1 y

Alk es una cadena lineal o ramificada divalente de alquilenos C_1-C_{12} , alquenileno C_2-C_{12} o radical alquinileno C_2-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C_1-C_6 , trifluorometil, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alquiltio (C_1-C_6), fenilo, bencilo, fenoxi, cicloalquilo (C_3-C_8), hidroxilo, mercapto, amino, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, oxo, $-COOH$, $-SO_2OH$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-COB^A$, $-COOR^A$, $-SO_2OR^A$, $-NHCOR^A$, $-NHSO_2R^A$, $-CONHR^A$, SO_2NHR^A , $-NHR^A$, $-NR^AR^B$, $-CONR^AR^B$ o $-SO_2NR^AR^B$ en el que R^A y R^B son independientemente un grupo alquilo (C_1-C_6), y en el caso en el que “sustituido” significa sustituido por cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, bencilo o fenoxi, el anillo del mismo puede estar él mismo opcionalmente sustituido con cualquier de los anteriores, excepto cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, bencilo o fenoxi;

cadena lineal divalente o ramificada de alquilenos C_1-C_{12} , alquenileno C_2-C_{12} o radical alquinileno C_2-C_{12} que puede estar interrumpida por uno o más radicales $-O-$, $-S-$ o $-N(R_8)-$ no adyacentes en el que R_8 representa H o alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_3-C_4 , alquinilo C_3-C_4 , o cicloalquilo C_3-C_6 , y

Q representa H; $-CF_3$; $-OH$; $-SH$; $-NR_8R_8$ en el que cada R_8 puede ser el mismo o diferente; un grupo éster; o un fenilo, cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquenilo C_5-C_7 o anillo heterocíclico que tiene anillos desde 5 hasta 8 átomos, opcionalmente sustituidos con uno o más de alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , trifluorometoxi, alquiltio C_1-C_6 , fenilo, bencilo, fenoxi, cicloalquilo C_3-C_8 , hidroxilo, mercapto, amino, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, oxo, $-COOH$, $-SO_2OH$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-COB^A$, $-COOR^A$, $-SO_2OR^A$, $-NHCOR^A$, $-NHSO_2R^A$, $-CONHR^A$, SO_2NHR^A , $-NHR^A$, $-NR^AR^B$, $-CONR^AR^B$ o $-SO_2NR^AR^B$ en el que R^A y R^B son independientemente un grupo alquilo (C_1-C_6), y en el caso en el que “sustituido” significa sustituido por cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, bencilo o fenoxi, el anillo del mismo puede estar él mismo opcionalmente sustituido con cualquier de los anteriores, excepto cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, bencilo o fenoxi;

R_7 representa H o alquilo C_1-C_6 ; o cuando son tomados juntos con el átomo o átomos a los que se unen R_6 y R_7 forman un anillo heterocíclico que tiene anillos desde 5 hasta 8 átomos, anillos que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , trifluorometoxi, alquiltio C_1-C_6 , fenilo, bencilo, fenoxi, cicloalquilo C_3-C_8 , hidroxilo, mercapto, amino, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, oxo, $-COOH$, $-SO_2OH$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-COR^A$, $-COOR^A$, $-SO_2OR^A$, $-NHCOR^A$, $-NHSO_2R^A$, $-CONHR^A$, SO_2NHR^A , $-NHR^A$, $-NR^AR^B$,

ES 2 282 693 T3

-CONR^AR^B o -SO₂NR^AR^B en el que R^A y R^B son independientemente un grupo alquilo (C₁-C₆), y en el caso en el que “sustituido” significa sustituido por cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, bencilo o fenoxi, el anillo del mismo puede él mismo estar opcionalmente sustituido con cualquier de los anteriores, excepto cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, bencilo o fenoxi.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R₁ es H, F, Cl, metil o metoxi.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R₂ es H, metilo, metoxi, ciclopropilo, fenilo, o fluoro-, cloro, metilo, o fenilo sustituido con metoxi.

4. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₃ es H, F, Cl, metilo, o metoxi.

5. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y es -O-, -S-, o -N(R₅)- en el que R₅ representa H o metilo.

6. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es un enlace, o un radical -CH₂- o -CH₂CH₂-.

7. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R₄ representa -C(=O)NHR₆, en el que R₆ es un radical de fórmula -Alk_b-Q en el que

b es 1 y

Alk es -(CH₂)N-, -CH((CH₂)_mCH₃)(CH₂)_n-, -CH((CH₂)_mCH₃)((CH₂)_pCH₃)(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-, O-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-, radical en el que n es 1, 2, 3 ó 4 y m y p son independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

Q representa H, -OH, -COOCH₃ fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, furilo, tienilo, o oxazolilo.

8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R₁ es H, F, o Cl; R₂ es H; R₃ es H, F, o Cl; Y es -NH-; X es un enlace; y R₄ representa -C(=O)NHR₆ en el que:

R₆ es un radical de fórmula -Alk_b-Q en el que

b es 1 y

Alk es -(CH₂)_n-, -CH((CH₂)_mCH₃)(CH₂)_n-, -CH((CH₂)_mCH₃)((CH₂)_pCH₃)(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-, o -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-, radical en el que n es 1, 2, 3 ó 4 y m y p son independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

Q representa H, -OH, -COOCH₃ fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, furilo, tienilo, u oxazolilo.

9. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R₁ es F, R₂ es H o ciclopropilo, R₃ es H, X es un enlace, y R₄ es -C(=O)NHR₆.

10. N-(3-dimetilaminopropil)-4-(4-ciclopropil-3-oxo-3,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolín-2-il)-benzamida, o una sal del mismo farmacéutica- o veterinariamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento de estados que se benefician de la inmunomodulación.

12. El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados que se benefician de la inmunomodulación.

13. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 junto con un excipiente o vehículo farmacéutica- o veterinariamente aceptable.