

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 998 084**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 403/04	(2006.01)
A61K 31/5383	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)	C07D 487/06	(2006.01)
A61P 21/02	(2006.01)	C07D 498/06	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 31/12	(2006.01)		
A61P 31/22	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2018 PCT/JP2018/047944**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2019 WO19131798**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2018 E 18893986 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 3733186**

54 Título: **Compuesto novedoso de dihidroquinazolinona o sal farmacológicamente aceptable, e inhibidor del crecimiento celular**

30 Prioridad:
27.12.2017 JP 2017252179

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2025

73 Titular/es:
**JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH (100.00%)
3-8-31, Ariake, Koto-ku
Tokyo 135-8550, JP**

72 Inventor/es:
**YOSHIDA, MINORU;
SEIMIYA, HIROYUKI;
YASHIRODA, YOKO;
WASHIZUKA, KENICHI;
SHIRAI, FUMIYUKI;
YOSHIMOTO, NOBUKO y
KAZAMI, JUNICHI**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 998 084 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

Compuesto novedoso de dihidroquinazolinona o sal farmacológicamente aceptable, e inhibidor del crecimiento celular

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo y a un inhibidor de la proliferación celular, específicamente a un compuesto novedoso a base de dihidroquinazolinona que tiene actividad inhibidora de la tankirasa y/o actividad inhibidora de los microtúbulos, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la tankirasa, un inhibidor de los microtúbulos y una composición farmacéutica que comprende el compuesto a base de dihidroquinazolinona o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

Antecedentes de la técnica

15 La poli(ADP-ribosil)ación es una reacción bioquímica que consiste en la adición en cadena de ADP-ribosa a los residuos de ácido glutámico o ácido aspártico de una proteína, con nicotinamida adenina dinucleótido como sustrato. Una cadena de poli(ADP-ribosa) producida se compone de aproximadamente 200 ADP-ribosas como máximo. La familia de las poli(ADP-ribosa) polimerasas (PARP) es conocida como una enzima que cataliza la reacción de poli(ADP-ribosil)ación.

20 De la familia PARP, PARP-5a y PARP-5b se denominan tankirasa-1 y tankirasa-2, respectivamente. Normalmente, en muchos casos, ambas enzimas se denominan simplemente tankirasa de manera colectiva. La tankirasa está compuesta por una región anquirina que reconoce una proteína que debe ser poli(ADP-ribosil)atada; una región de motivo alfa estéril (SAM) que está implicada en la automultimerización; y un dominio catalítico PARP que controla la reacción de poli(ADP-ribosil)ación.

La tankirasa se une a varias proteínas a través de la región anquirina de la molécula para poli(ADP-ribosil)ar estas proteínas. Los ejemplos de proteínas unidas a tankirasas incluyen la TRF1, NuMA, Plk1, Miki, Axin, TNKS1BP1, IRAP, Mcl-1 y 3BP2. La tankirasa poli(ADP-ribosil)a estas proteínas para regular las funciones fisiológicas de las proteínas. Por consiguiente, la inhibición de la tankirasa se considera eficaz para el control de la proliferación celular, la diferenciación celular, la formación de tejidos y similares, que son las funciones fisiológicas de las proteínas.

Los ejemplos de compuestos inhibidores de la tankirasa conocidos que tienen actividad inhibidora de la tankirasa incluyen el compuesto XAV939 descrito en la bibliografía no perteneciente a patentes 1 (Huang SM. *et al.*, Nature, Vol. 461, págs. 614-620, 2009), los compuestos descritos en la bibliografía de patentes 1 (WO 2013/117288) y en la bibliografía de patentes 2 (WO 2013/182580), NVP-TNKS656 descrito en la bibliografía no perteneciente a patentes 2 (Michael D. Shultz *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 56, págs. 6495- 6511, 2013), y G007-LK descrito en la bibliografía no perteneciente a patentes 3 (Andrew Voronkov, *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 56, págs. 3012-3023, 2013) y la bibliografía de patentes 3 (WO 2012/076898).

Un microtúbulo es una proteína que forma un citoesqueleto y participa en la formación de un huso en la fase del periodo de división celular, formación y mantenimiento de la morfología celular, disposición de los orgánulos intracelulares y transporte de sustancias a los órganos, transporte axonal en células nerviosas, y similares. El microtúbulo está formado por dímeros de tubulina, cada uno de ellos compuesto por una subunidad α y una subunidad β . Un proceso en el que los dímeros se agregan para formar un microtúbulo se denomina polimerización, y un proceso en el que un microtúbulo vuelve a ser una tubulina se denomina despolimerización.

Como inhibidores microtubulares que inhiben los microtúbulos, se conocen inhibidores de la despolimerización de microtúbulos para promover la polimerización a fin de estabilizar y formar excesivamente microtúbulos, e inhibidores de la polimerización de microtúbulos para inhibir la polimerización, y cada uno de estos inhibidores de los microtúbulos suprime la proliferación celular interrumpiendo el estado de equilibrio dinámico de la polimerización de los microtúbulos para detener el ciclo celular en la fase M. Como tales inhibidores de los microtúbulos, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, docetaxel, cabazitaxel, eribulina y similares son conocidos. Estos inhibidores de los microtúbulos están disponibles en el mercado como agentes que tienen un efecto antitumoral en la leucemia, linfoma maligno y tumores malignos.

Se considera que tales inhibidores de la tankirasa e inhibidores de los microtúbulos tienen efecto contra el fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hepatocitos, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, leucemia, infecciones por virus del herpes simple, un virus de Epstein-Barr y similares, fibrosis tal como la fibrosis pulmonar, querubismo, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, lesiones cutáneas y cartilaginosas, enfermedades metabólicas y similares, y un efecto supresor de la metástasis del cáncer. Se desea desarrollar un nuevo producto farmacéutico para prevenir y/o tratar las enfermedades mencionadas.

65 **Listado de citas**

Bibliografía de patentes

Bibliografía de Patentes 1: WO 2013/117288

Bibliografía de patente 2: WO 2013/182580

5 Bibliografía de patente 3: WO 2012/076898

Bibliografía no perteneciente a patentes

Bibliografía no perteneciente a Patentes 1: Huang SM. *et al.*, Nature, Vol. 461, págs. 614-620, 2009

10 Bibliografía no perteneciente a Patentes 2: Michael D. Shultz *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 56, págs. 6495-6511, 2013

Bibliografía no perteneciente a Patentes 3: Andrew Voronkov, *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 56, págs. 3012-3023, 2013

15 JOHANNES, J. W. *et al.*, ACS Med Chem Lett, Vol. 6, n.º 3, 2015, páginas 254-259, divulga miméticos nicotinamídicos de pirimidinona como inhibidores selectivos de la tankirasa y de la vía Wnt.

Sumario de la invención

Problema técnico

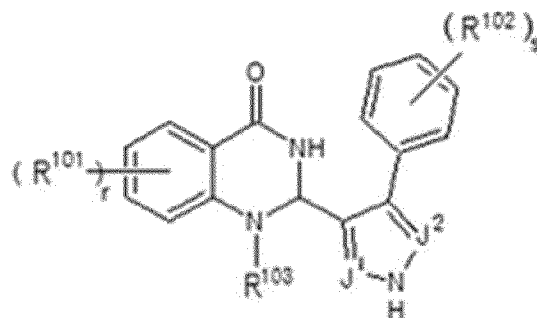
20 La presente invención se ha realizado en vista de los problemas de las técnicas convencionales, y un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que tenga una excelente actividad inhibidora de la tankirasa y/o actividad inhibidora de los microtúbulos y que sea útil para el tratamiento y/o prevención de, por ejemplo, enfermedades proliferativas tales como el cáncer, y también útil para el tratamiento de la infección por el virus Herpes, esclerosis múltiple, enfermedad del metabolismo del azúcar, daños en la piel y los cartílagos, fibrosis pulmonar y similares; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un inhibidor de la proliferación celular, un inhibidor de la tankirasa, un inhibidor de los microtúbulos y una composición farmacéutica que tenga una excelente actividad inhibidora de la tankirasa y/o actividad inhibidora de los microtúbulos.

Solución al problema

30 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos para resolver los problemas descritos anteriormente y, como resultado, han descubierto que un compuesto a base de dihidroquinazolinona con una estructura específica y una sal farmacológicamente aceptable del mismo tienen una excelente actividad inhibidora de la tankirasa y/o actividad inhibidora de los microtúbulos. En consecuencia, se ha completado la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a la materia objeto de la reivindicación 1 a 11, y en particular incluye lo siguiente.

40 [1] Inhibidor de la proliferación celular, que comprende un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo:



(1)

45 en donde J¹ y J² representan cada uno CH o N, con la condición de que J¹ y J² no sean simultáneamente CH; r representa de 0 a 4; cada R¹⁰¹ es igual o diferente cuando r es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, OR¹¹¹, o un grupo representado por la fórmula: -N(R^{112a})-R^{112b}, donde R¹¹¹, R^{112a} y R^{112b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

50 s representa de 0 a 5; cada R¹⁰² es igual o diferente cuando s es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, OR¹¹³, un grupo representado por la fórmula: -N(R^{114a})-R^{114b}, un grupo representado por la fórmula: -NH-C(=O)-R¹¹⁵, un grupo representado por la fórmula: -C(=O)-R¹¹⁶, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente

sustituido, un grupo nitro o un grupo ciano,

donde R^{113} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo arilaquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^{114a} y R^{114b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,

5 R^{115} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula: $-NH-R^{121}$,

R^{116} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, OR^{122} , o un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{123a})-R^{123b}$,

10 R^{121} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^{122} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, y

R^{123a} y R^{123b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{123a} y R^{123b} están unidos entre sí para formar una amina cíclica;

15 R^{103} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} , o un grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-6} ; y

R^{101} y R^{103} están opcionalmente unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco a siete miembros cuando R^{101} está presente en la posición 8, en donde el inhibidor de la proliferación celular es un inhibidor de la tankirasa y/o un inhibidor de los microtúbulos.

[2] El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con [1], en donde en la fórmula (1), r es 0; o r es 1, R^{101} está presente en la posición 7 o en la posición 8 y R^{101} representa un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo hidroxil; o r es 1, R^{101} está presente en la posición 8 y R^{101} y R^{103} están unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco o seis miembros.

[3] El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con [1] o [2], en donde en la fórmula (1), R^{103} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-3} ; o r es 1, R^{101} está presente en la posición 8 y R^{101} y R^{103} están unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco o seis miembros.

[4] El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con cualquiera de [1] a [3], en donde en la fórmula (1), s es 0; o s es 1 y R^{102} representa un átomo de halógeno, OR^{113} en el que R^{113} es un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

35 [5] El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con cualquiera de [1] a [4], en donde en la fórmula (1), J^1 y J^2 representan cada uno N.

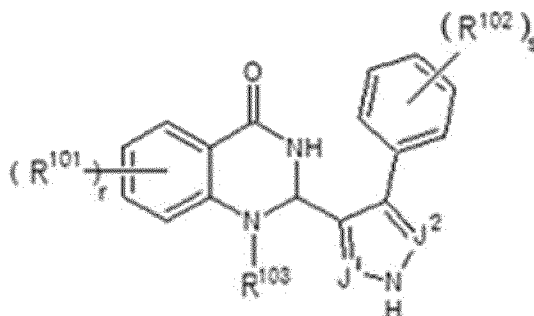
[6] El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con cualquiera de [1] a [5], en donde el inhibidor de la proliferación celular es un inhibidor de la tankirasa.

40 [7] El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], en donde el inhibidor de la proliferación celular es un inhibidor de los microtúbulos.

45 [8] El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con cualquiera de [1] a [7], en donde el inhibidor de la proliferación celular es una composición farmacéutica.

[9] El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7] para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en tumor maligno, infección por el virus del herpes simple, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica.

50 [10] Un compuesto de la fórmula (1a) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(1a)

en donde J^1 y J^2 representan cada uno CH o N, con la condición de que J^1 y J^2 no sean simultáneamente CH; r representa de 0 a 4;

5 cada R^{101} es igual o diferente cuando r es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, OR^{111} , o un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{112a})-R^{112b}$, donde R^{111} , R^{112a} y R^{112b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; s representa de 0 a 5;

10 cada R^{102} es igual o diferente cuando s es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , OR^{113} , un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{114a})-R^{114b}$, un grupo representado por la fórmula: $-NH-C(=O)-R^{115}$, un grupo representado por la fórmula: $-C(=O)-R^{116}$, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo nitro o un grupo ciano,

donde R^{113} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo arilaquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R^{114a} y R^{114b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,

15 R^{115} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula: $-NH-R^{121}$,

R^{116} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, OR^{122} , o un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{123a})-R^{123b}$,

20 R^{121} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^{122} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, y

25 R^{123a} y R^{123b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{123a} y R^{123b} están unidos entre sí para formar una amina cíclica;

R^{103} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} , o un grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-6} ; y

30 R^{101} y R^{103} están opcionalmente unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco a siete miembros cuando R^{101} está presente en la posición 8,

a excepción de los casos en los que J^1 representa CH, J^2 representa N, r es 0, R^{103} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R^{102} está presente en la posición p, y R^{102} es un grupo metoxi.

35 [11] El compuesto de la fórmula (1a) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con [10] para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en tumor maligno, infección por el virus del herpes simple, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica.

Efectos ventajosos de la invención

40 De acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar un compuesto novedoso que tenga una excelente actividad inhibidora de la tankirasa y/o de los microtúbulos y que sea eficaz contra enfermedades relacionadas con la tankirasa y/o los microtúbulos; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un inhibidor de la proliferación celular, un inhibidor de la tankirasa, un inhibidor de los microtúbulos y una composición farmacéutica que tenga una excelente actividad inhibidora de la tankirasa y/o actividad inhibidora de los microtúbulos.

45 Los ejemplos de enfermedades relacionadas con la tankirasa y/o los microtúbulos incluyen, pero sin limitación, diversos tumores sólidos y sanguíneos, por ejemplo, tumores malignos tales como el fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga y leucemia; infecciones, tales como la infección por el virus del herpes simple; fibrosis, tal como la fibrosis pulmonar; enfermedades neurodegenerativas, tales como la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica; y diversos tipos de enfermedades inflamatorias, tales como daños en la piel y los cartílagos.

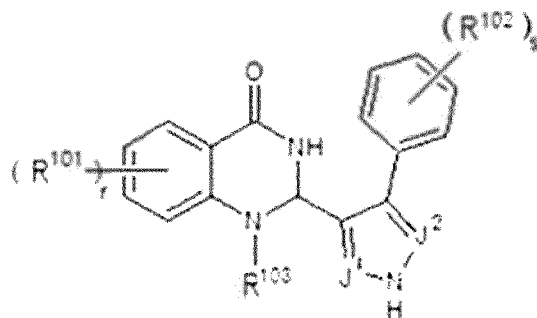
Breve descripción de los dibujos

55 [Figura 1A] La Figura 1A muestra los resultados de realizar un ensayo de inhibición de la polimerización de microtúbulos de los compuestos preparados en los Ejemplos 65, 69 y 70 (concentración del compuesto: 3 μ M).

60 [Figura 1B] La Figura 1B muestra los resultados de realizar un ensayo de inhibición de la polimerización de microtúbulos de los compuestos preparados en los Ejemplos 65, 69 y 70 (concentración del compuesto: 15 μ M).

Descripción de realizaciones

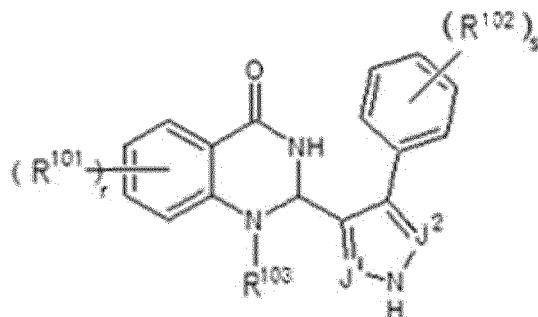
65 La presente invención proporciona un inhibidor de la proliferación celular que comprende un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo:



(1)

en donde J^1 y J^2 representan cada uno CH o N, con la condición de que J^1 y J^2 no sean simultáneamente CH; r representa de 0 a 4;

- 5 cada R^{101} es igual o diferente cuando r es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, OR^{111} , o un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{112a})-R^{112b}$, donde R^{111} , R^{112a} y R^{112b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; s representa de 0 a 5;
- 10 cada R^{102} es igual o diferente cuando s es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , OR^{113} , un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{114a})-R^{114b}$, un grupo representado por la fórmula: $-NH-C(=O)-R^{115}$, un grupo representado por la fórmula: $-C(=O)-R^{116}$, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo nitro o un grupo ciano, donde R^{113} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo arilaquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,
- 15 R^{114a} y R^{114b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , R^{115} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula: $-NH-R^{121}$, R^{116} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, OR^{122} , o un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{123a})-R^{123b}$,
- 20 R^{121} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R^{122} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{123a} y R^{123b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{123a} y R^{123b} están unidos entre sí para formar una amina cíclica;
- 25 R^{103} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} , o un grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-6} ; y R^{101} y R^{103} están opcionalmente unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco a siete miembros cuando R^{101} está presente en la posición 8. La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (1a) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(1a)

- 35 en donde J^1 , J^2 , r , R^{101} , s , R^{102} y R^{103} son cada uno independientemente igual que J^1 , J^2 , r , R^{101} , s , R^{102} y R^{103} en la fórmula (1), respectivamente, a excepción de los casos en los que J^1 representa CH, J^2 representa N, r es 0, R^{103} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R^{102} está presente en la posición p , y R^{102} es un grupo metoxi.

- 40 En la presente invención, el "compuesto a base de dihidroquinazolinona" se refiere a un compuesto en el que se añade parcialmente un átomo de hidrógeno o un sustituyente en la posición 1 y en la posición 2 de la quinazolinona; o una

de sus sales. En la presente invención, a menos que se especifique de otro modo, el número asociado a "posición" en las fórmulas (1) y (1a) indica un número de posición en el que R¹⁰¹ está sustituido en el compuesto a base de dihidroquinazolinona, y un número de posición de quinazolinona se aplica directamente al número de posición. Además, en la presente invención, a menos que se especifique de otro modo, el alfabeto (o, m o p) asociado a "posición" en las fórmulas (1) y (1a) indica un número de posición de un sustituyente bencénico con el que está sustituido R¹⁰².

En las fórmulas (1) y (1a), los "átomos de hidrógeno" incluyen átomos de deuterio (D). En las fórmulas (1) y (1a), los "átomos de halógeno" incluyen átomos de flúor, átomos de cloro, átomos de bromo y átomos de yodo.

En las fórmulas (1) y (1a), el "grupo alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado incluyen generalmente, pero no se limitan particularmente a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, grupos neopentilo y n-hexilo. De estos, son preferibles los "grupos alquilo C₁₋₆" que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y son más preferibles los "grupos alquilo C₁₋₃" que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, como "grupo alquilo" de acuerdo con la presente invención.

En las fórmulas (1) y (1a), el "grupo arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico de anillo de seis miembros que consiste únicamente en átomos de carbono, o a un grupo hidrocarburo aromático de anillo condensado en el que se condensan dos o más de dichos grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos de anillo de seis miembros. Los ejemplos del grupo arilo generalmente incluyen, pero no se limitan particularmente a, grupos tales como fenilo y naftilo. De estos, los grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos (grupos fenilo) son preferibles como "grupo arilo" de acuerdo con la presente invención.

En las fórmulas (1) y (1a), el "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo derivado de un heterociclo aromático monocíclico de anillo de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo derivado de un heterociclo aromático de anillo condensado en el que un heterociclo aromático monocíclico de anillo de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos se condensa con un anillo aromático monocíclico de anillo de seis miembros que consiste únicamente en átomos de carbono; o un grupo derivado de un heterociclo aromático de anillo condensado en el que un heterociclo aromático monocíclico de anillo de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos se condensa con un heterociclo aromático monocíclico de anillo de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos. Los ejemplos del grupo heteroarilo generalmente incluyen, pero no se limitan particularmente a, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazilo, pirimidilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalino, quinazolinilo, ftalazinilo, imidazo[5,1-b]tiazolilo y grupos 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, cada uno de los cuales tiene un sitio de unión en cualquier posición posible. De estos, quinolilo, isoquinolilo y 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, cada uno de los cuales tiene un sitio de unión en cualquier posición posible, son preferibles como "grupo heteroarilo" de acuerdo con la presente invención.

En las fórmulas generales (1) y (1a), el "grupo cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado (grupo hidrocarburo cíclico) que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, y el grupo hidrocarburo cíclico puede ser un anillo monocíclico, o puede formar un anillo condensado, un anillo reticulado o un espiroanillo. Los ejemplos del grupo hidrocarburo saturado cíclico incluyen generalmente, pero no se limitan particularmente a, grupos tales como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, espiro[2.3]hexilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[2.5]octilo, grupos espiro[3.3]heptilo y espiro[3.4]octilo, cada uno de los cuales tiene un sitio de unión en cualquier posición posible. De estos, son preferibles los grupos cicloalquilo monocíclicos, los "grupos cicloalquilo C₃₋₈" que tienen de 3 a 8 átomos de carbono son más preferibles, y los "grupos cicloalquilo C₃₋₆" que tienen de 3 a 6 átomos de carbono son aún más preferibles, como "grupo cicloalquilo" de acuerdo con la presente invención.

En las fórmulas (1) y (1a), el "heteroanillo" se refiere a un heterociclo insaturado distinto de un anillo aromático, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el heteroanillo es preferentemente de cinco a siete miembros, más preferentemente un anillo de cinco o seis miembros. El heterociclo puede ser un anillo monocíclico o formar un anillo reticulado o un espiroanillo. Los ejemplos de "heterociclo de anillo de cinco a siete miembros" incluyen, pero no se limitan particularmente a, anillos tales como el 2,3-dihidro-1H-pirrol, 2,3-dihidrooxazol, 2,3-dihidro-1H-imidazol, 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina, 3,4-dihidro-2H-1,4-oxazina, 1,2,3,4-tetrahidropirazina, anillos 3,4-dihidro-2H-1,4-tiazina y 4,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina, cada uno de los cuales tiene un sitio de unión en cualquier posición posible. De estos, 2,3-dihidro-1H-pirrol, 1,2,3,4-tetrahidropirazina y 3,4-dihidro-2H-1,4-oxazina, cada uno de los cuales tiene un sitio de unión en cualquier posición posible, son preferibles como "heteroanillo de anillo de cinco a siete miembros" de acuerdo con la presente invención.

En la presente invención, el "grupo heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo saturado de tres a siete miembros o

a un heterociclo insaturado distinto de un anillo aromático, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el heterociclo puede ser un anillo monocíclico, o puede formar un anillo reticulado o un espiroanillo. Los ejemplos del grupo heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan particularmente a, grupos tales como el oxetanilo, tetrahidrofurilo, dihidrofurilo, dihidropirano, 5 tetrahidropirano, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tiomorforinilo, dioxopiperazinilo, diazepanilo, morforinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, oxatilanilo, ditiolanilo, 1,3-ditianilo, 1,4-ditianilo, oxatiano, tiomorforinilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octilo, grupos 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonilo y 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonilo, 10 cada uno de los cuales tiene un sitio de unión en cualquier posición posible. De estos, piperazinilo, pirrolidinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales tiene un sitio de unión en cualquier posición posible, son preferentemente como "grupo heterocicloalquilo" de acuerdo con la presente invención.

En las fórmulas (1) y (1a), el "grupo arilalquilo", el "grupo cicloalquilalquilo" o el "grupo heterocicloalquilo" se refieren a un grupo (un grupo representado por $-Ar^1$ - Ar^1) en el que un grupo arilo, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo (representado por la fórmula: $-Ar^1$) tal como se define en el presente documento está unido en un 15 sitio de unión en cualquier posición posible a un sitio de unión en cualquier posición posible en un grupo alquilo (representado por la fórmula: $-Ak^1$) como se define en el presente documento. De estos, son preferibles los "grupos aril-alquilo C_{1-6} (grupos aril-alquilenos C_{1-6})" en los que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los "grupos aril-alquilo C_{1-3} (grupos aril-alquilenos C_{1-3})" en los que el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono, como el "grupo arilalquilo" de acuerdo con la presente invención. El "grupo cicloalquilalquilo" de acuerdo con la presente 20 invención es preferentemente un "grupo cicloalquil-alquilo C_{1-6} (grupo cicloalquil-alquilenos C_{1-6})" en el que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; más preferentemente un "grupo cicloalquil-alquilo C_{1-3} (grupo cicloalquil-alquilenos C_{1-3})" en el que el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono; preferentemente un "grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-6} (cicloalquil C_{3-6} alquilenos C_{1-6})" o un "grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-3} (grupo cicloalquil C_{3-6} alquilenos C_{1-3})" en el que el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Además, el "grupo heterocicloalquilalquilo" de acuerdo con la presente invención es preferentemente un "grupo heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} (grupo heterocicloalquil-alquilenos C_{1-6})" en el que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; más preferentemente un "grupo heterocicloalquil-alquilo C_{1-3} (grupo heterocicloalquil-alquilenos C_{1-3})" en el que el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de 25 carbono.

Además, en la presente invención, la "amina cíclica" se refiere a un heterociclo que contiene nitrógeno y tiene de 3 a 8 átomos, y el heterociclo que contiene nitrógeno puede ser un anillo monocíclico o puede formar un anillo condensado, un anillo reticulado o un espiroanillo. Los ejemplos de amina cíclica incluyen, pero no se limitan particularmente a, 35 azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirazol, imidazol, triazol, azepano y azocano. De estos, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina son preferibles como la "amina cíclica" de acuerdo con la presente invención.

En la presente invención, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que, a menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de hidrógeno unido a un grupo descrito como opcionalmente sustituido se sustituye con un 40 sustituyente (átomo o grupo) seleccionado del grupo que consiste en otros átomos o grupos, y el número de posiciones en las que se sustituye el átomo de hidrógeno puede ser 1 o 2 o más. Cuando el número de posiciones en las que el átomo de hidrógeno está sustituido es de 2 o más, los sustituyentes son iguales o diferentes.

En la presente invención, los ejemplos de sustituyentes incluyen sustituyentes tales como átomos de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo), un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo 45 nitro, grupos alquilo C_{1-6} (preferentemente grupos alquilo C_{1-3}), grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo (preferentemente grupos cicloalquilo C_{3-6}), grupos heterocicloalquilo, grupos arilalquilo (preferentemente grupos aril-alquilo C_{1-3}), grupos heteroarilalquilo (preferentemente grupos heteroaril-alquilo C_{1-3}), grupos cicloalquilo (preferentemente grupos cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-3}), grupos heterocicloalquilo (preferentemente grupos heterocicloalquil-alquilo C_{1-3}); grupos representados por la fórmula: $-N(R^{133a})-R^{133b}$ [donde R^{133a} y R^{133b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente un grupo alquilo C_{1-3}), un grupo cicloalquilo (preferentemente un grupo cicloalquilo C_{3-6}), un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo representado por la fórmula: $-C(=O)-R^{133c}$ [donde R^{133c} representa un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente un grupo alquilo C_{1-3}), un grupo cicloalquilo (preferentemente un grupo cicloalquilo C_{3-6}), un grupo arilo o un grupo heteroarilo], o R^{133a} y R^{133b} 50 se unen entre sí para formar una amina cíclica de anillo de cuatro a siete miembros]; grupos representados por la fórmula: $-R^{134}-C(=O)-R^{135}$ [donde R^{134} representa un enlace sencillo o un grupo alquilenos que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y R^{135} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente un grupo alquilo C_{1-3}), un grupo cicloalquilo (preferentemente un grupo cicloalquilo C_{3-6}), un grupo arilo o un grupo heteroarilo]; grupos representados por la fórmula: $-R^{136}-C(=O)-O-R^{137}$ [donde R^{136} representa un enlace sencillo o un grupo alquilenos que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y R^{137} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente un grupo alquilo C_{1-3}), un grupo cicloalquilo (preferentemente un grupo cicloalquilo C_{3-6}), un grupo arilo o un grupo heteroarilo]; y grupos representados por la fórmula: $-OR^{138}$ [donde R^{138} representa un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente un grupo alquilo C_{1-3}), un grupo cicloalquilo (preferentemente un grupo cicloalquilo C_{3-6}), un grupo arilo o un grupo heteroarilo]; y grupos representados por la fórmula: $-OR^{138}$ [donde R^{138} representa un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente un grupo alquilo C_{1-3}), un grupo cicloalquilo (preferentemente un grupo cicloalquilo C_{3-6}), un grupo heterocicloalquilalquilo (preferentemente un grupo cicloalquil 55 C_{3-6} alquilo C_{1-3}), un grupo heterocicloalquilalquilo (preferentemente un grupo heterocicloalquil-alquilo C_{1-3}), un grupo arilalquilo (preferentemente un grupo aril-alquilo C_{1-3}) o un grupo heteroarilalquilo (preferentemente un grupo heteroaril-

alquilo C₁₋₃]). De los sustituyentes y grupos que intervienen en la formación de los sustituyentes, grupos alquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo y grupos heterocicloalquilo pueden estar además sustituidos con cualquier sustituyente como en la definición descrita anteriormente.

5 Entre ellos, cuando el grupo sustituido sea un grupo arilo o un grupo heteroarilo representado por R¹⁰², el sustituyente es particular y preferentemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido (más preferentemente un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆), un grupo alquilo piperazinilo C₁₋₆ tal como un grupo piperazinilmetilo opcionalmente sustituido (más preferentemente un grupo piperazinil-alquilo C₁₋₆ tal como un grupo piperazinilmetilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆), un grupo morfolinilo; un grupo representado por la fórmula: -N(R^{133a})-R^{133b} [donde preferentemente, R^{133a} y R^{133b} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃]; o un grupo representado por la fórmula: -R¹³⁶-C(=O)-O-R¹³⁷ [donde preferentemente, R¹³⁶ representa un grupo alquilenos que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y R¹³⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃].

15 Cuando el grupo sustituido es un grupo arilalquilenos que está representado por R¹¹³, o un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo que está representado por R¹¹³ o R¹²², el sustituyente es particular y preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₃; un grupo representado por la fórmula: -N(R^{133a})-R^{133b} [donde preferentemente, R^{133a} y R^{133b} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃]; o un grupo representado por la fórmula: -OR¹³⁸ [donde preferentemente, R¹³⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₃].

20 Cuando el grupo sustituido es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo representado por R¹¹⁵ o R¹¹⁶, el sustituyente es particular y preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₃; un grupo representado por la fórmula: -N(R^{133a})-R^{133b} [donde preferentemente, R^{133a} y R^{133b} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃]; o un grupo representado por la fórmula: -OR¹³⁸ [donde preferentemente, R¹³⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₃].

30 Cuando el grupo sustituido es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilenos o un grupo heteroarilo representado por R¹²¹, R^{123a} o R^{123b}, el sustituyente es particular y preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₃; un grupo representado por la fórmula: -N(R^{133a})-R^{133b} [donde preferentemente, R^{133a} y R^{133b} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃]; o un grupo representado por la fórmula: -O¹³⁸ [donde preferentemente, R¹³⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₃].

35 En las fórmulas (1) y (1a), r representa el número de R¹⁰¹, y es de 0 a 4. r es preferentemente 0 (es decir, los cuatro grupos que corresponden a R¹⁰¹ son átomos de hidrógeno), o bien 1 o 2. La posición de R¹⁰¹ es preferentemente la posición 7 o la posición 8 cuando r es 1 o 2.

40 En las fórmulas (1) y (1a), cada R¹⁰¹ es igual o diferente cuando r es 2 o más, y representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, OR¹¹¹, o un grupo representado por la fórmula: -N(R^{112a})-R^{112b}. En este caso, R¹¹¹, R^{112a} y R^{112b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

R¹⁰¹ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido; un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; u OR¹¹¹ en el que R¹¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃. De manera más específica, R¹⁰¹ es más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroxilo o un grupo trifluorometilo.

45 En las fórmulas (1) y (1a), s representa el número de R¹⁰², y es de 0 a 5. s es preferentemente 0 (es decir, los cinco grupos que corresponden a R¹⁰² son átomos de hidrógeno), o de 1 a 3. La posición de R¹⁰² es preferentemente la posición m y/o la posición p cuando r es de 1 a 3. La posición de R¹⁰² es preferentemente la posición p cuando r es 1.

50 En las fórmulas (1) y (1a), cada R¹⁰² es igual o diferente cuando s es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, OR¹¹³, un grupo representado por la fórmula: -N(R^{114a})-R^{114b}, un grupo representado por la fórmula: -NH-C(=O)-R¹¹⁵, un grupo representado por la fórmula: -C(=O)-R¹¹⁶, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo nitro o un grupo ciano.

55 En este caso, R¹¹³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo arilalquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{114a} y R^{114b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; R¹¹⁵ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula: -NH-R¹²¹; y R¹¹⁶ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, OR¹²², o un grupo representado por la fórmula: -N(R^{123a})-R^{123b}.

65 Además, R¹²¹ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹²² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^{123a} y R^{123b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{123a} y R^{123b} están unidos entre sí para formar una amina

cíclica.

5 R^{102} es preferentemente un átomo de halógeno; OR^{113} en el que R^{113} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo arilalquilo opcionalmente sustituido; un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{114a})-R^{114b}$ en el que R^{114a} y R^{114b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ; un grupo representado por la fórmula: $-C(=O)-R^{116}$ en el que R^{116} es OR^{122} ; un grupo arilo opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo nitro; o un grupo ciano, preferentemente un átomo de halógeno; OR^{113} en el que R^{113} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido; un grupo arilo opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. De manera más específica, R^{102} es más preferentemente un átomo de halógeno; un grupo metoxi; un grupo etoxi; o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo 4-metilpiperazin-1-ilo, un grupo (4-metilpiperazin-1-il)metilo, un grupo 4-morfolin-4-il o un grupo dimetilamino.

15 En las fórmulas (1) y (1a), R^{103} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} , o un grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-6} .

R^{103} es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-3} . De manera más específica, R^{103} es más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciclopropilmetilo.

20 En las fórmulas (1) y (1a), cuando R^{101} está presente en la posición 8, R^{101} y R^{103} presentes en la posición 1- están opcionalmente unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco a siete miembros. El heteroanillo de cinco a siete miembros es preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, más preferentemente pirrolidinilo o morfolinilo.

25 Los compuestos de la fórmula (1a) no incluyen compuestos de la fórmula (1) en los que J^1 representa CH , J^2 representa N , r es 0, R^{103} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R^{102} está presente en la posición p , y R^{102} es un grupo metoxi. Tales compuestos de la fórmula (1a) y sales del mismo son compuestos novedosos a base de dihidroquinazolinona.

30 Los ejemplos de aspectos preferidos de compuestos de la fórmula (1) y (1a) de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes aspectos (I) a (III), y combinaciones de dos o tres de los aspectos.

35 (I) Un compuesto de la fórmula anterior (1) o (1a) en el que r es 0; o r es 1, R^{101} está presente en la posición 7 o en la posición 8, y R^{101} representa un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; o r es 1, R^{101} está presente en la posición 8, y R^{101} y R^{103} están unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco o seis miembros.

40 (II) Un compuesto de la fórmula anterior (1) o (1a) en el que R^{103} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-3} ; o r es 1, R^{101} está presente en la posición 8, y R^{101} y R^{103} están unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco o seis miembros.

(III) Un compuesto de la fórmula anterior (1) o (1a) en el que s es 0; o S es 1 y R^{102} es un átomo de halógeno, OR^{113} en el que R^{113} es un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

45 Los compuestos de la fórmula (1) y los compuestos de la fórmula (1a) de acuerdo con la presente invención incluyen compuestos que tienen actividad inhibitoria de los microtúbulos. Los ejemplos de compuestos que tienen actividad inhibitoria de microtúbulos incluyen compuestos de las fórmulas anteriores (1) y (1a) en los que cada uno de J^1 y J^2 es N . Ejemplos de los mismos incluyen compuestos en los que r es 1, R^{101} está presente en la posición 8, y R^{103} es un átomo de hidrógeno; y compuestos en los que r es 1, R^{101} está presente en la posición 8, y R^{101} y R^{103} están unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco o seis miembros.

50 Los ejemplos de los compuestos de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención incluyen compuestos de los Ejemplos 1 a 87 mostrados a continuación, y ejemplos de los compuestos de la fórmula (1a) de acuerdo con la presente invención incluyen compuestos de los Ejemplos 1 a 81 y 84 a 87 mostrados a continuación.

55 En la presente invención, la expresión "farmacológicamente aceptable" incluye medios adecuados para su uso farmacológico, y las sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan particularmente a, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sodio, potasio y calcio; sales de ácidos hidrohídricos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; sales de ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico y ácido carbónico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido hidroxiaacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido butírico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico y ácido málico; sales de aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico; sales de ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido toluenosulfónico; y solvatos tales como hidratos y alcoholatos.

65 Los compuestos de las fórmulas anteriores (1) y (1a) y sales de los mismos pueden tener uno o más átomos de

carbono asimétricos en función de los tipos de sustituyentes y similares, y sustancias ópticamente activas, enantiómeros, y mezclas de los mismos, racematos y similares basados en uno o más átomos de carbono asimétricos están todos dentro del ámbito de la presente invención. El grupo que tiene un doble enlace insaturado puede estar presente en forma cis o trans. Además, los compuestos de las fórmulas anteriores (1) y (1a) y sales de los mismos expresan una forma de uno de los posibles isómeros seleccionados entre los isómeros rotacionales, atropisómeros y tautómeros además de los isómeros descritos anteriormente, y estos isómeros pueden estar presentes individualmente, o presentes como una mezcla de los mismos. En el presente documento, un compuesto que tiene cualquiera de los isómeros e isótopos descritos anteriormente y cuyo nombre no está particularmente especificado puede ser uno de los isómeros e isótopos, o una mezcla o un racemato de dos o más de los isómeros e isótopos.

Los compuestos de las fórmulas (1) y (1a) y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos de acuerdo con la presente invención (en lo sucesivo en el presente documento, denominados en ocasiones "compuestos a base de dihidroquinazolinona") pueden producirse mediante los métodos que se muestran a continuación. El método para producir un compuesto a base de dihidroquinazolinona de acuerdo con la presente invención no se limita a los métodos mostrados a continuación, y un alcance de los compuestos de acuerdo con la presente invención no se limita a los compuestos producidos por los siguientes métodos de producción.

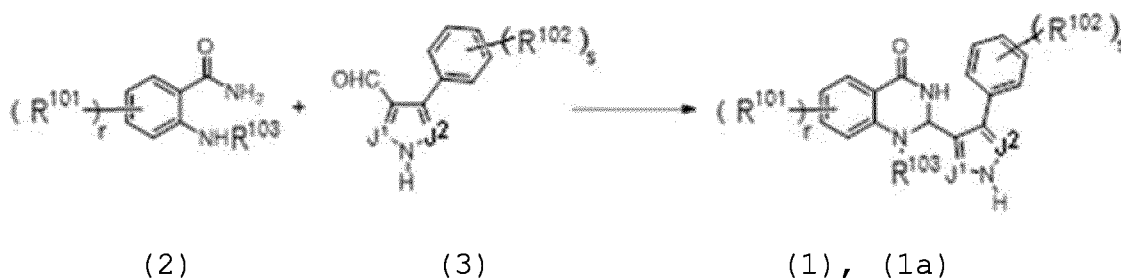
El método para producir un compuesto a base de dihidroquinazolinona de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo combinando una amplia gama de diversos tipos de métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, métodos obtenidos introduciendo una modificación o similares en los métodos de síntesis si es necesario, y similares utilizando materias primas de partida, precursores, reactivos y disolventes que están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

Un método para introducir, modificar o convertir cualquier sustituyente o similares puede llevarse a cabo introduciendo, modificando o convirtiendo un sustituyente previsto en sí mismo o un grupo convertible al sustituyente en una fase de materia prima, una etapa intermedia del material o una etapa final del material mediante la combinación de una amplia gama de diversos tipos de métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, métodos obtenidos mediante una modificación o similares de los métodos de síntesis, si es necesario, y similares. El método también puede llevarse a cabo cambiando adecuadamente el orden de las etapas de la reacción, etc. El método también puede llevarse a cabo empleando adecuadamente medios generales como la protección y desprotección de grupos funcionales que se utilizan habitualmente en química de síntesis orgánica si es necesario por comodidad de uso de la reacción (p. ej, métodos descritos en, por ejemplo, Green Wuts, PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS THIRD EDITION, John Wiley & Sons, Inc.).

Los aparatos de reacción que se pueden utilizar en la producción del compuesto incluyen recipientes de reacción comunes de vidrio, baños de reacción metálicos, opcionalmente revestidos de vidrio, y reactores de flujo. Los ejemplos de refrigeración o calentamiento en el momento de llevar a cabo la reacción incluyen el enfriamiento por aire, enfriamiento por agua, enfriamiento por hielo, combinación de un criógeno y un medio de enfriamiento, y enfriamiento de un recipiente de reacción o de una mezcla de reacción a través de un medio de enfriamiento enfriado por una máquina de congelación, o calentamiento con agua caliente o vapor, calentamiento de un recipiente de reacción directamente mediante un calentador eléctrico o a través de un medio de calentamiento, y calentamiento mediante la aplicación de una onda electromagnética ultracorta (es decir, calentamiento por microondas). Además, también se pueden utilizar enfriamiento o calentamiento usando un dispositivo Peltier, etc.

El compuesto a base de dihidroquinazolinona de acuerdo con la presente invención puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente método.

(Método de producción)



En las fórmulas anteriores (2) y (3), J¹, J², r, R¹⁰¹, s, R¹⁰² y R¹⁰³ son cada uno independientemente igual que J¹, J², r, R¹⁰¹, s, R¹⁰² y R¹⁰³ en la fórmula anterior (1) o (1a), respectivamente.

El compuesto de la fórmula (2) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado "materia prima (2)" y el compuesto de la fórmula (3) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado "materia prima (3)") en el método

de producción anterior pueden obtenerse como reactivos disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos o métodos basados en los métodos conocidos.

5 En el método de producción anterior de acuerdo con la presente invención, la materia prima (2) y la materia prima (3) se disuelven o se suspenden en un disolvente apropiado, y se hacen reaccionar en presencia o no de un catalizador ácido para producir un compuesto a base de dihidroquinazolinona de acuerdo con la presente invención (un compuesto de la fórmula (1) o una sal del mismo, o un compuesto de la fórmula (1a) o una sal del mismo, que en lo sucesivo en el presente documento se denomina "compuesto (1)" o "compuesto (1a)").

10 En el método de producción anterior, la materia prima (2) y la materia prima (3) se usan normalmente en una relación molar en el intervalo de 1:1 a 3, preferentemente en una relación molar en el intervalo de 1:1 a 1,2.

15 Los ejemplos del disolvente que se debe usar en el método de producción anterior incluyen disolventes próticos tales como agua, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol y alcohol *terc*butílico; disolventes a base de hidrocarburos tales como el éter de petróleo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; disolventes a base de halógenos tales como tetracloruro de carbono, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y trifluorometilbenceno; disolventes a base de éter, tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter *terc*-metilbutílico, éter metilciclopentílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y éter difenílico; disolventes a base de ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de *terc*-butilo, acetato de bencilo, propionato de metilo, propionato de etilo, propionato de n-propilo, propionato de isopropilo, propionato de n-butilo, propionato de isobutilo y propionato de *terc*-butilo; y disolventes polares apróticos tales como acetona, 2-butanona, metilisobutilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metil-2-pirrolidona. Uno de estos disolventes puede usarse solo, o pueden mezclarse dos o más de los mismos en una relación adecuada y usarse. De estos, se usa preferentemente como disolvente al menos uno de metanol, etanol, n-propanol
20 y N,N-dimetilformamida.

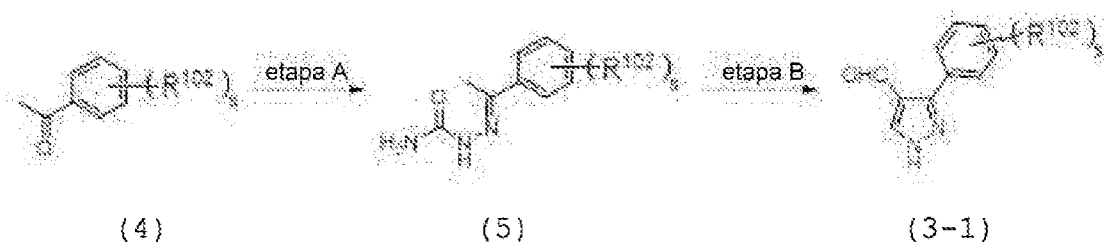
25 Los ejemplos del ácido que se debe usar en el momento de llevar a cabo la reacción en presencia del catalizador ácido en el método de producción anterior incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido trifluoroacético; y ácidos de Lewis tales como complejos de trifluoruro de boro y éter dietílico, tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de zinc, cloruro de estaño, cloruro férrico, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y tetracloruro de circonio. De estos, al menos uno de ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico es preferible, siendo más preferible el ácido acético, como el ácido. La cantidad de ácido utilizada está en el intervalo de 0,01 a 20 equivalentes, preferentemente en el intervalo de 0,05 a 5 equivalentes, más preferentemente en el intervalo de 0,1 a 1 equivalentes, en función de la cantidad de materia prima (2). Como alternativa, la cantidad está en el intervalo de 0,01 a 20 equivalentes, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 10 equivalentes, más preferentemente en el intervalo de 1 a 5 equivalentes.

30 En el método de producción anterior, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0 a 250 °C, preferentemente de 30 a 200 °C, más preferentemente de 60 a 160 °C. En el método de producción anterior, el tiempo de reacción está en el intervalo de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 5 minutos a 12 horas, más preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

35 En el método de producción anterior, los sustituyentes opcionales con los que se sustituye R¹⁰² pueden tener sustituyentes previstos en la fase de la materia prima (3). En este caso, el compuesto (1) o compuesto (1a) resultante tiene los sustituyentes previstos. Al introducir, modificar o convertir grupos precursores para sustituyentes previstos en la materia prima (3) mediante la combinación de una amplia gama de diversos tipos de métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, puede producirse el compuesto (1) o el compuesto (1a) que tiene los sustituyentes previstos. Estos métodos de síntesis pueden combinarse arbitrariamente, y la protección, desprotección y similares, pueden realizarse si es necesario.

40 La materia prima (3) en el método de producción de acuerdo con la presente invención se puede producir a través de, por ejemplo, métodos que se muestran en los siguientes esquemas 1 y 2.

55 (Esquema 1)

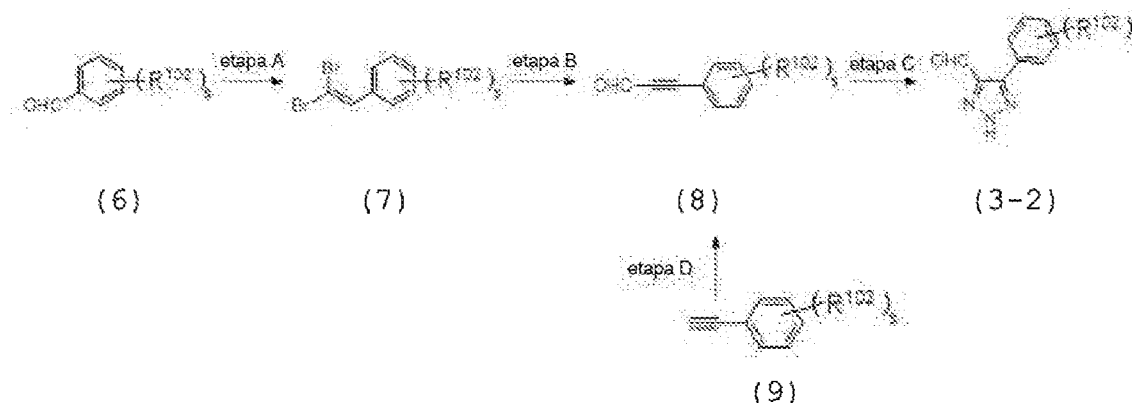


En las fórmulas anteriores (4), (5) y (3-1), s y R¹⁰² son cada uno independientemente igual que s y R¹⁰² en la fórmula anterior (1) o (1a), respectivamente.

5 El compuesto de la fórmula (4) (en lo sucesivo del presente documento, denominado "materia prima (4)") del esquema 1 puede obtenerse como reactivo disponible en el mercado, o puede sintetizarse mediante un método conocido o un método basado en el método conocido.

10 El compuesto de la fórmula (3-1) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado "materia prima (3-1)") del esquema 1 es un tipo de materia prima (3). Utilizando un método conocido tal como el descrito en Synthesis, 1998, 10, 1140., la materia prima (3-1) puede producirse a partir del compuesto de la fórmula (5) (compuesto (5)) que puede sintetizarse mediante una reacción de condensación de la materia prima (4) y el clorhidrato de semicarbazida. Una serie de todos estos métodos de síntesis se basan en metodologías ampliamente descritas en documentos generales de química orgánica, y las síntesis pueden realizarse mediante los métodos descritos en sí mismos o modificaciones de los mismos.

(Esquema 2)



20 En las fórmulas anteriores (6), (7), (8), (9) y (3-2), s y R¹⁰² son cada uno independientemente igual que s y R¹⁰² en la fórmula anterior (1) o (1a), respectivamente.

25 El compuesto de la fórmula (6) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado "materia prima (6)") y el compuesto de la fórmula (9) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado "materia prima (9)") del esquema 2 pueden obtenerse como reactivos disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos o métodos basados en los métodos conocidos.

30 El compuesto de la fórmula (3-2) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado "materia prima (3-2)" en el esquema 2 es un tipo de materia prima (3). La materia prima (3-2) puede sintetizarse añadiendo azida sódica al compuesto de la fórmula (8) (compuesto (8)) (etapa C: Tetrahedron Letters, 2001, 42, 9117.), y el compuesto (8) puede sintetizarse en dos etapas (etapa A y etapa B) a partir de la materia prima (6) o en una sola etapa (etapa D) a partir de la materia prima (9) (etapas A y B: método descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 184932., etc.; y la etapa D: método descrito en Tetrahedron Letters, 2001, 42, 9117., etc.). Una serie de todos estos métodos de síntesis se basan en metodologías ampliamente descritas en documentos generales de química orgánica, y las síntesis pueden realizarse mediante los métodos descritos en sí mismos o modificaciones de los mismos.

40 El compuesto a base de dihidroquinazolinona sintetizado mediante el método de producción anterior, el compuesto intermedio, la materia prima y similares pueden usarse en la siguiente etapa en un estado de solución de reacción o de producto bruto, o usarse después de aislarse mediante un método de purificación común conocido por los expertos en la materia. Los ejemplos del método de purificación asociado al aislamiento incluyen métodos obtenidos

seleccionando o combinando adecuadamente diversos tipos de cromatografía (en columna o en capa fina y en fase normal o en fase inversa); cromatografía de permeación en gel (GPC) y similares), destilación, sublimación, precipitación, cristalización y centrifugación.

5 Los compuestos a base de dihidroquinazolinona de la presente invención, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, y mezclas de estos compuestos en cualquier relación tienen una excelente acción inhibitoria de la tankirasa y/o de los microtúbulos, y por ello pueden administrarse solos o junto con al menos uno de los métodos conocidos convencionalmente para tratar una enfermedad, incluidos los tratamientos operativos convencionales, tratamientos de radiación y tratamientos con agentes anticancerosos en el tratamiento de enfermedades tales como diversos tumores sólidos y tumores sanguíneos como enfermedades atribuibles a la tankirasa y/o a los microtúbulos o reacciones moleculares intracelulares relacionadas con la tankirasa y/o los microtúbulos (p. ej, fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga y leucemia); infecciones, tales como la infección por el virus del herpes simple y la infección por el virus de Epstein-Barr; fibrosis, tal como la fibrosis pulmonar; enfermedades neurodegenerativas, tales como el querubismo, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; diversos tipos de enfermedades inflamatorias, tales como daños en la piel y los cartílagos; y enfermedades metabólicas, tal como la obesidad.

20 El inhibidor de la proliferación celular de la presente invención contiene como principio activo el compuesto a base de dihidroquinazolinona de la presente invención. Por lo tanto, el inhibidor de la proliferación celular de la presente invención puede usarse como un inhibidor de la tankirasa, un inhibidor de microtúbulos (preferentemente un inhibidor de la polimerización de microtúbulos o un inhibidor de la despolimerización de microtúbulos, más preferentemente un inhibidor de la polimerización de microtúbulos), o una composición farmacéutica (más específicamente un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad atribuible a la tankirasa y/o a los microtúbulos), y dicho agente puede usarse como agente supresor de la proliferación o como agente profiláctico o terapéutico para los tumores sólidos y los tumores sanguíneos; o un agente profiláctico o terapéutico para las infecciones, fibrosis pulmonares, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica.

30 En la presente invención, los inhibidores de la proliferación celular incluyen inhibidores de la proliferación celular en sentido amplio, es decir, inhibidores de la proliferación celular para la supresión directa de la proliferación de las células de los tumores sólidos, tumores sanguíneos y similares, supresión de la invasión y metástasis celular, y supresión de la angiogénesis tumoral, y el inhibidor de la proliferación celular se refiere a un agente para la supresión, prevención o retraso de la proliferación y la metástasis celular.

35 El inhibidor de la proliferación celular de la presente invención puede contener además agentes terapéuticos distintos del compuesto a base de dihidroquinazolinona de la presente invención, o puede usarse junto con otros agentes terapéuticos simultánea o intertemporalmente. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen otros agentes anticancerosos (agentes antiproliferativos, agentes antineoplásicos, agentes que dañan el ADN y combinaciones de los mismos). De manera más específica, agentes alquilantes (p. ej., temozolomida y melfalán); antimetabolitos (p. ej., gemcitabina, citarabina (Ara-C), fluorouracilo (5-FU), pemetrexed, mercaptopurina y metotrexato); alcaloides vegetales (p. ej., irinotecán (SN-38) y etopósido (VP-16)); antibióticos contra el cáncer (p. ej, actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina y mitoxantrona); agentes platinizantes (p. ej, oxaliplatino, carboplatino y cisplatino); otros inhibidores de los microtúbulos (p. ej, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, docetaxel, cabazitaxel, eribulina y sales farmacológicamente aceptables de la misma); inhibidores de la mitosis; inhibidores de topoisomerasa; 45 inhibidores de la división celular; inhibidores de la función del factor de crecimiento, tales como los anticuerpos contra EGFR; agonistas de la inhibición de la angiogénesis, tales como los anticuerpos contra VEGFR; agonistas de la supresión de la metástasis de las células cancerosas, tales como los inhibidores de la metaloproteasa; fármacos terapéuticos antisentido tales como el antisentido Ras; y fármacos inmunoterapéuticos con anticuerpos anti-PD-1 y linfocitos T. Uno de estos agentes terapéuticos puede usarse solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en 50 combinación.

El inhibidor de la proliferación celular de la presente invención puede administrarse a través de cualquiera de las vías de administración oral y parenteral, tal como las vías de administración por inhalación, administración nasal, administración oftálmica, administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, 55 administración rectal y transdérmica, y puede administrarse a seres humanos o a animales distintos de los seres humanos. Por lo tanto, el inhibidor de la proliferación celular de la presente invención puede adoptar una forma de dosificación adecuada en función de una vía de administración.

Los ejemplos específicos de la forma de dosificación del inhibidor de la proliferación celular de la presente invención incluyen agentes orales tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, gránulos finos, trociscos, 60 elixires, suspensiones, emulsiones y jarabes; soluciones para usar externamente tales como inhalaciones, soluciones nasales y soluciones oftálmicas; inyecciones tales como las inyecciones intravenosas y las inyecciones intramusculares; y agentes parenterales, tales como agentes de administración rectal, supositorios, lociones, pulverizaciones, pomadas, cremas y parches.

65 El inhibidor de la proliferación celular de la presente invención puede contener además, dependiendo de la forma

- farmacéutica, excipientes, tales como diluyentes, extendedores, humectantes, tensioactivos, desintegrantes, aglutinantes, agentes lubricantes, dispersantes, agentes tamponantes, conservantes, agentes solubilizantes, antisépticos, correctores, agentes calmantes, estabilizantes, lubricantes y colorantes que se utilizan habitualmente en el sector farmacéutico. La producción puede realizarse mediante métodos convencionales usando estos aditivos. Los
- 5 ejemplos de los aditivos incluyen lactosa, fructosa, glucosa, almidón, gelatina, carbonato de magnesio, silicato de magnesio sintético, talco, estearato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o sales de la misma, goma arábiga, aceite de oliva, propilenglicol, polietilenglicol, jarabe, vaselina, glicerina, etanol, ácido cítrico, cloruro de sodio, sulfito sódico y fosfato sódico.
- 10 En el inhibidor de la proliferación celular de la presente invención, el contenido del compuesto a base de dihidroquinazolinona de la presente invención (en el caso de que el compuesto a base de dihidroquinazolinona sea una mezcla de un compuesto de la fórmula anterior (1) o (1a), una sal farmacológicamente aceptable del mismo, un tautómero y un estereoisómero del mismo, y similares, el contenido total de estos componentes se considera el
- 15 contenido del compuesto a base de dihidroquinazolinona) se ajusta adecuadamente dependiendo de una forma de dosificación del agente, y por lo tanto puede variar, y el contenido del compuesto a base de dihidroquinazolinona es normalmente del 0,01 al 70 % en masa, preferentemente del 0,05 al 50 % en masa, en términos de forma libre, basado en la masa total del inhibidor de la proliferación celular. La dosificación del compuesto a base de dihidroquinazolinona de la presente invención (en el caso de que el compuesto a base de dihidroquinazolinona sea una mezcla de un
- 20 compuesto de la fórmula anterior (1) o (1a), una sal farmacológicamente aceptable del mismo, un tautómero y un estereoisómero del mismo, y similares, la cantidad total de estos componentes se considera la cantidad del compuesto a base de dihidroquinazolinona) se ajusta adecuadamente en función de cada caso, teniendo en cuenta la pauta posológica y la edad, el peso corporal, el sexo, el tipo de enfermedad y la gravedad de un síntoma de un paciente, y similares, y por lo tanto puede variar, y la dosis del compuesto a base de dihidroquinazolinona es normalmente de 0,1 a 2.000 mg, preferentemente de 1 a 1.000 mg, en forma libre, al día por adulto. Esta cantidad del compuesto a base
- 25 de dihidroquinazolinona se administra una vez o en varias dosis divididas al día.

Ejemplos

- 30 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con base en los ejemplos, no debe interpretarse como limitante del alcance de la presente invención. Además, los métodos para producir productos intermedios y materias primas utilizados en los Ejemplos se describirán en los Ejemplos de Referencia, que son ejemplos mostrados para explicar en detalle la puesta en práctica de la presente invención, y no deben considerarse limitantes del alcance de la presente invención.

- 35 Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos y en los Ejemplos de referencia que figuran a continuación tienen los siguientes significados.

M: mol/l

RMN ¹H: espectro de resonancia magnética nuclear de protones (270 MHz o 500 MHz)

MS (ESI): espectro de masas (método de ionización por electropulverización)

- 40 DMSO: dimetilsulfóxido

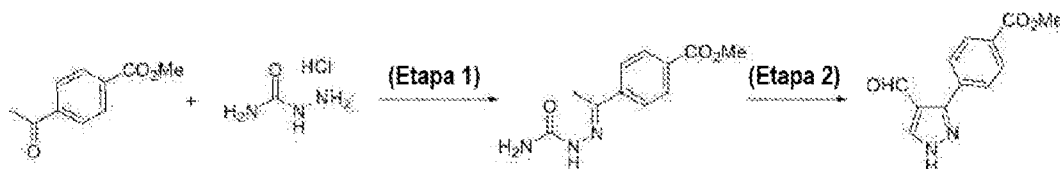
Bn: bencilo

TFA: ácido trifluoroacético

(Ejemplo de Referencia 1)

- 45

4-(4-formil-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo



- 50 <Etapa 1>

Se suspendió 4-acetilbenzoato de metilo (2,08 g) en metanol (40 ml). A esto, se añadió una solución acuosa (40 ml) de acetato de sodio (1,24 g) y clorhidrato de semicarbazida (1,43 g). La mezcla se sometió a reflujo en caliente durante 5 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación se añadió agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante

55 varios minutos. El sólido precipitado se tomó por filtración, se lavó con 100 ml de agua y, a continuación, se secó al aire para dar (E)-4-(1-(2-carbamoilhidrazono)etil)benzoato de metilo (2,66 g) como un sólido de color blanco.

MS(ESI)m/z: 236,12 [M+H]⁺

<Etapa 2>

- 60

Se disolvió (E)-4-(1-(2-carbamoilhidrazono)etilbenzoato de metilo (5,05 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió oxiclorigenol de fósforo (17,5 ml) gota a gota mientras se mantenía una temperatura interna de 5 a 10 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 minutos, a continuación se calentó a una temperatura interna de 65 °C, se agitó durante 4,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. En lo sucesivo, la mezcla

de reacción se añadió poco a poco a agua helada (200 ml) para terminar la reacción. Se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico al 25 % para ajustar el pH a 7,0. El sólido precipitado se tomó por filtración, se lavó con agua (30 ml x 3), y a continuación se secó por calentamiento a presión reducida (50 °C) para dar el compuesto del título (3,80 g) como un sólido de color marrón claro.

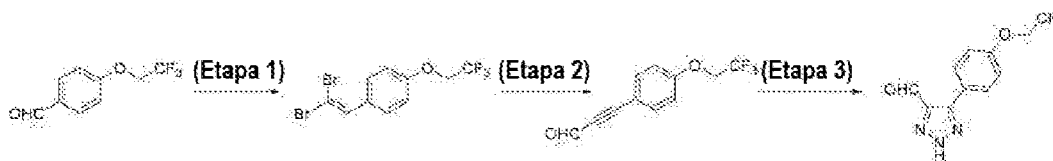
RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,89 (s, 3H), 8,05 (s a, 4H), 8,66 (s a, 1H), 9,95 (s, 1H), 13,88 (s a, 1H).

MS (ESI, m/z): 231,12 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 2)

5-(4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4- carbaldehído

15



<Etapa 1>

Se disolvió tetrabromuro de carbono (6,5 g) en diclorometano (35 ml), y la solución se enfrió a -20 °C. A esto, se añadió gota a gota una solución de diclorometano (35 ml) de trifenilfosfina (5,14 g) a -20 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora, y a continuación se añadió gota a gota a -20 °C una solución obtenida disolviendo 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (2,00 g) y trietilamina (1,37 ml) en diclorometano (20 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas y a continuación se añadió gota a gota éter de petróleo (100 ml). La materia insoluble se separó por filtración y se lavó con una mezcla de disolvente mixto de diclorometano/éter de petróleo (1/1). El filtrado se concentró y el aceite de color marrón obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 90/10) para dar 1-(2,2-dibromovinil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (2,21 g) como un aceite incoloro y transparente.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 4,36 (c, J = 7,9 Hz, 2H), 6,89- 6,98 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H).

<Etapa 2>

Se disolvió 1-(2,2-dibromovinil)-4-(2,2,2- trifluoroetoxi)benceno (2,05 g) en tetrahidrofurano (40 ml), y la solución se enfrió a - 78 °C. Se disolvió en hexano una solución de n-butillitio (solución 1,6 M; 7,47 ml) se añadió gota a gota a - 78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Posteriormente, a continuación, se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (661 μl) a -78 °C, y se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución mixta de una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio al 10 % (40 ml) y éter *terc*-metilbutílico (40 ml) para terminar la reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (80 ml x 2), se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 70/30) para dar 3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)propionaldehído (283 mg) como un sólido cristalino de color amarillo.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,40 (c, J = 7,9 Hz, 2H), 6,94- 7,01 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 2H), 9,41 (s, 1H).

<Etapa 3>

Una solución de dimetilsulfóxido (1 ml) de 3-(4-(2,2,2- trifluoroetoxi)fenil)propionaldehído (275 mg) se añadió gota a gota a una solución de dimetilsulfóxido (2,6 ml) de azida sódica (86,2 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución mixta de una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio al 15 % (10 ml) y éter *terc*-metilbutílico (10 ml) para terminar la reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml x 2), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró para dar el compuesto del título (315 mg) como un sólido de color amarillito claro.

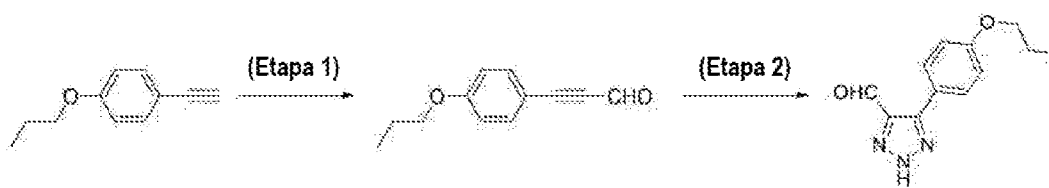
RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,87 (c, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20- 7,27 (m, 2H), 7,96-8,03 (m, 2H), 10,17 (s, 1H).

MS (ESI, m/z): 272,13 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 3)

5-(4-Propoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído

60



<Etapa 1>

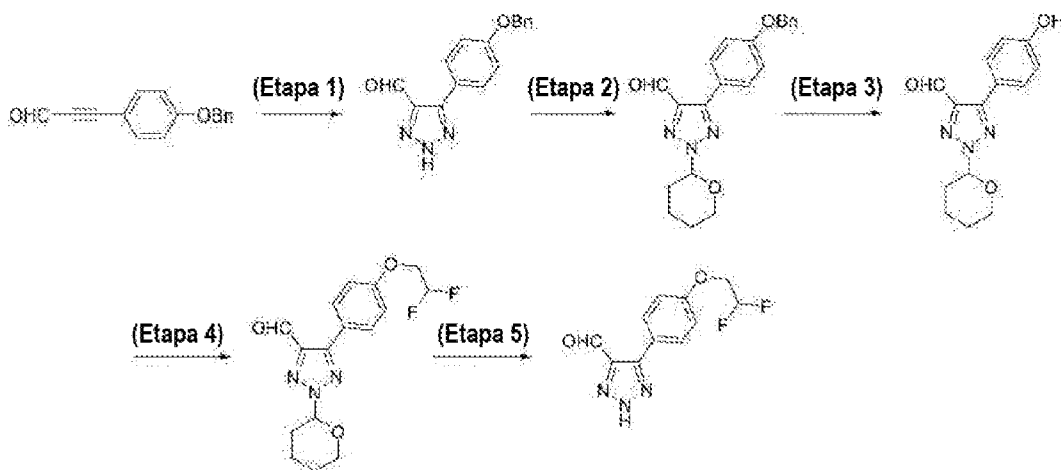
- 5 Se disolvió 1-etil-4-propoxibenceno (5,00 g) en tetrahidrofurano (35 ml), y la solución se enfrió a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución de hexano de n-butilitio (solución 1,6 M; 23,4 ml) se añadió gota a gota a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la mezcla se agitó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (4,83 ml) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, y a continuación se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución mixta de una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio al 10 % (200 ml) y éter *terc*-metilbutílico (200 ml) para terminar la reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml x 2), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 90/10) para dar 3-(4-propoxifenil)propionaldehído (4,60 g) como un sólido cristalino de color amarillo.
- 10 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,74-1,90 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,49-7,59 (m, 2H), 9,40 (s a, 1H).
- 15

<Etapa 2>

- El compuesto del título (5,12 g) se preparó a partir de 3-(4-propoxifenil)propionaldehído (4,30 g) de manera similar a la <etapa 3> del Ejemplo de Referencia 2.
- 20 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,68-1,84 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,92-7,99 (m, 2H), 10,16 (s, 1H).
MS (ESI, m/z): 232,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 (Ejemplo de Referencia 4)

5-(4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4- carbaldehído



30

<Etapa 1>

- Se preparó 5-(4-(benciloxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (1,16 g) a partir de 3-(4-benciloxi)fenilpropionaldehído (1,00 g) de forma similar a la <etapa 3> del Ejemplo de referencia 2.
- 35 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 5,20 (s, 2H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,31-7,52 (m, 5H), 7,92-7,99 (m, 2H), 10,16 (s, 1H).
MS (ESI, m/z): 280,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Etapa 2>

- 40 Se disolvió 5-(4-(benciloxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (200 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (196 μl) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (13,6 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), y a continuación se lavó con agua saturada de bicarbonato sódico (10 ml), y después con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio.

El disolvente se concentró y el residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 92/8 a 71/29) para dar 5-(4-(benciloxi)fenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (261 mg) como un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,67-1,84 (m, 3H), 2,09-2,21 (m, 2H), 2,39-2,54 (m, 1H), 3,74-3,89 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,81 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,30-7,48 (m, 5H), 8,02-8,12 (m, 2H), 10,24 (s, 1H).

<Etapa 3>

10 Se disolvió 5-(4-(benciloxi)fenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (244 mg) en tetrahydrofurano (5 ml), 20 % de hidróxido de paladio-carbono (que contiene aproximadamente un 50 % de agua; 50 mg) y la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 80 minutos en atmósfera de hidrógeno. Se añadió un disolvente mixto (10 ml) de cloroformo/metanol (9/1), la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20 a 50/50) para dar 5-(4-hidroxifenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (147 mg) como un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,65-1,86 (m, 3H), 2,07-2,22 (m, 2H), 2,39-2,57 (m, 1H), 3,75-3,87 (m, 1H), 4,03-4,16 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,99-8,07 (m, 2H), 10,24 (s, 1H).

20 <Etapa 4>

Se disolvió 5-(4-hidroxifenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (61,6 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió carbonato de cesio (147 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esto, se añadió 1,1-difluoro-2-yodoetano (29,8 µl), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. En lo sucesivo, se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), y se separó la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 ml x 2) y a continuación con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 70/30) para dar 5-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (71,5 mg) como un aceite incoloro y transparente.

25 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,66-1,85 (m, 3H), 2,08-2,23 (m, 2H), 2,39-2,55 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 1H), 4,24 (td, J = 13,0, 4,0 Hz, 2H), 5,82 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,12 (tt, J = 55,1, 4,1 Hz, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 8,07-8,14 (m, 2H), 10,24 (s, 1H).

35 <Etapa 5>

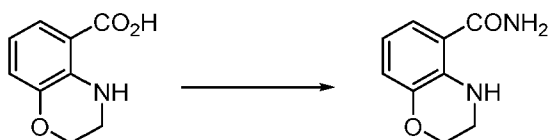
Se disolvió 5-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (64,1 mg) en 1,4-dioxano (1 ml), se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla. Después de 1 hora, se añadieron metanol (1 ml) y una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (1 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se concentró, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (5 ml), y se lavó con agua saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró para dar el compuesto del título (31,2 mg) como un sólido de color blanco.

40 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,33-4,50 (m, 2H), 6,43 (tt, J = 54,4, 3,6 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,94-8,03 (m, 2H), 10,16 (s, 1H).

45 MS (ESI, m/z): 254,11 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 5)

50 3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-5-carboxamida



Se disolvieron ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxazina-5-carboxílico (150 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (170 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (241 mg), y la mezcla se agitó durante 5 minutos.

La mezcla de reacción se enfrió con hielo, amoníaco acuoso (28 %; 1 ml) y, a continuación, se agitó durante 1 hora. A esto, se añadió agua (4 ml), la mezcla se agitó y el sólido precipitado se tomó por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó por calentamiento a presión reducida para dar el compuesto del título (98,6 mg) como un sólido de color blanco.

60

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 3,51 (td, J = 4,5, 2,6 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 5,72 (s a, 2H), 6,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H).
MS (ESI, m/z): 179,06 [M+H]⁺.

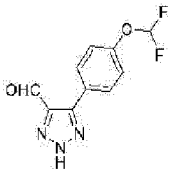
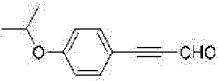
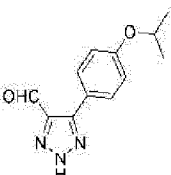
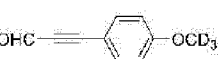
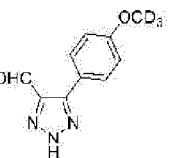
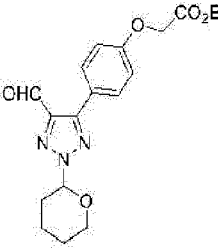
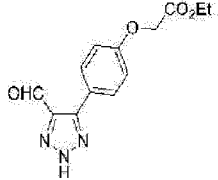
- 5 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 6 a 19 mostrados en las Tablas 1 y 2 a continuación se prepararon usando los métodos de los Ejemplos de Referencia 1 a 5 y métodos basados en los mismos, y métodos divulgados en bibliografías y métodos basados en los mismos.

[Tabla 1]

10

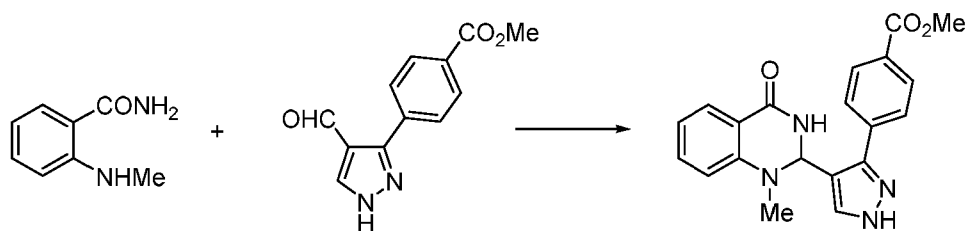
Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H (270 MHz) δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
6	(E)-2-(1-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)etilideno)hidrazina-1-carboxamida		/	/	305,07 [M+H] ⁺
7	3-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído		8,22 (s, 2 H), 7,05 - 7,16 (m, 1 H), 7,32 - 7,55 (m, 7 H), 8,16 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H)	CDCB3	307,28 [M+H] ⁺
8	(E)-2-(1-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)etilideno)hidrazina-1-carboxamida		/	/	244,21 [M+H] ⁺
9	3-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído		8,99 (s, 3 H), 7,73 - 7,84 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H)	DMSO-d6	290,22 [M+H] ⁺
10	5-(4-Etoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído		1,28 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 4,13 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 7,69 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,98 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 10,16 (s, 1 H)	DMSO-d6	218,13 [M+H] ⁺
11	1-(2,2-Dibromovinil)-4-(difluorometoxi)benceno		6,51 (t, J=72,9 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,54 (d, J=8,9 Hz, 2 H)	CDCB3	/
12	3-(4-(Difluorometoxi)fenil)propionaldehído		6,88 (t, J=72,5 Hz, 1 H), 7,12 - 7,26 (m, 2 H), 7,53 - 7,68 (m, 2 H), 9,42 (s, 1 H)	CDCB3	/

[Tabla 2]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H (270 MHz) δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
13	5-(4-(Difluorometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído		7,00 - 7,73 (m, 3 H), 8,05 (d s, J=8,5 Hz, 2 H), 10,16 (s, 1 H)	DMSO- d6	240,08 [M+H] ⁺
14	3-(4-Isopropoxifenil)propionaldehído		1,36 (q, J=6,1 Hz, 3 H), 4,81 (sept, J=6,0 Hz, 1 H), 6,83 - 6,92 (m, 2 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 9,40 (s, 1 H)	CDCl3	/
15	5-(4-Isopropoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído		1,30 (q, J=6,3 Hz, 3 H), 4,78 (sept, J=5,9 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,91 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 10,16 (s, 1 H)	DMSO- d6	282,14 [M+H] ⁺
16	3-(4-(Metoxi-d ₃)fenil)propionaldehído		6,87 - 6,95 (m, 2 H), 7,54 - 7,60 (m, 2 H), 9,40 (s, 1 H)	CDCl3	/
17	5-(4-(Metoxi-d ₃)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído		7,11 (m, J=8,9 Hz, 2 H), 7,96 (m, J=8,9 Hz, 2 H), 10,16 (s, 1 H)	DMSO- d6	297,15 [M+H] ⁺
18	2-(4-(5-Formil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxiacetato de etilo		1,81 (q, J=7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,89 (m, 3 H), 2,09 - 2,22 (m, 2 H), 2,39 - 2,55 (m, 1 H), 3,74 - 3,87 (m, 1 H), 4,01 - 4,16 (m, 1 H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 5,82 (s), J=8,6, 2,6 Hz, 1 H), 6,95 - 7,04 (m, 2 H), 8,96 - 9,13 (m, 2 H), 10,24 (s, 1 H)	CDCl3	/
19	2-(4-(5-Formil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxiacetato de etilo		1,23 (q, J=7,0 Hz, 3 H), 4,19 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 7,06 - 7,11 (m, 2 H), 7,91 - 7,99 (m, 2 H), 10,16 (s, 1 H)	DMSO- d6	276,18 [M+H] ⁺

(Ejemplo 1)

5 4-[4-(1-metil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-5-il]benzoato de metilo



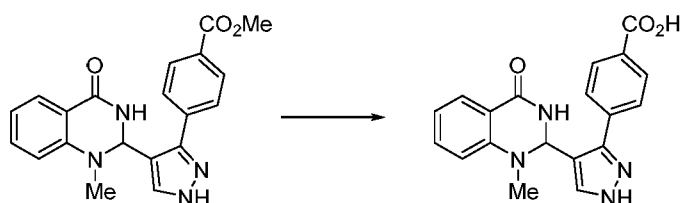
Se añadieron 2-(metilamino)benzamida (500 mg) y ácido acético (50 μ l) a una solución de etanol (20 ml) de 4-(4-formil-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (920 mg), y la mezcla se sometió a reflujo en caliente durante 19 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. En lo sucesivo, el disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 a 95/5) para dar el compuesto del título (1,34 g) como un sólido de color blanco.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,87 (s, 3H), 5,84 (s a, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24-7,50 (m, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,78-7,94 (m, 2H), 7,94-8,10 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H).

MS (ESI, m/z): 363,24 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 2)

Ácido 4-[4-(1-metil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-5-il]benzoico



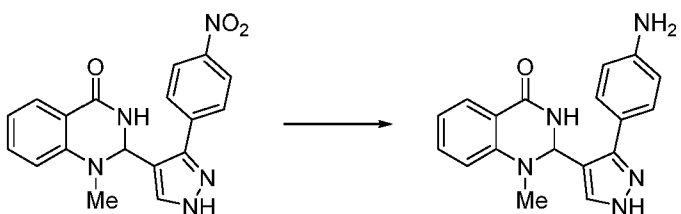
Se añadió una solución de hidróxido potásico 1 M (828 μ l) a una solución de metanol (4 ml) de 4-[4-(1-metil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-5-il]benzoato de metilo (200 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche, se calentó adicionalmente a 60 $^{\circ}\text{C}$, se agitó durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. En lo sucesivo, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M (828 μ l) para realizar la neutralización. Se añadió agua (4 ml), la mezcla se agitó durante 10 minutos, y a continuación el sólido precipitado se tomó por filtración, se lavó con agua y se secó por calentamiento a presión reducida para dar el compuesto del título (140 mg) como un sólido de color blanco.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,81 (s a, 1H), 6,71 (d a, J = 8,2 Hz 1H), 6,84 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32-7,49 (m, 2H), 7,72-7,86 (m, 3H), 7,94-8,07 (m, 2H), 8,54 (s a, 1H), 13,12 (s a, 2H).

MS (ESI, m/z): 349,22 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 3)

2-[3-(4-Aminofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona



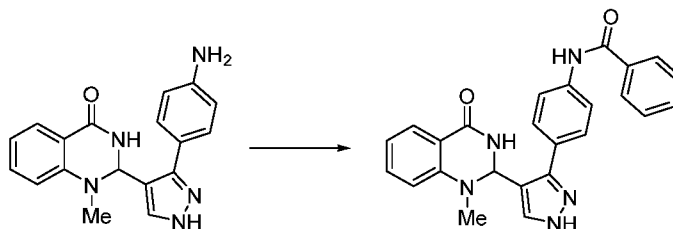
Se añadieron cloruro de amonio (61 mg) y polvo de hierro (144 mg) a una mezcla de 1-metil-2-[3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (100 mg), etanol (20 ml), agua (7 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla resultante se sometió a reflujo en caliente durante 3 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. En lo sucesivo, la materia insoluble se separó por filtración a través de Celite, y se lavó con etanol. El filtrado se concentró y el sólido obtenido de esta manera se disolvió en un disolvente mixto (30 ml) de cloroformo/metanol (9/1), se lavó con salmuera (10 ml) y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró y el residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo/metanol = 98/2 a 90/10) para dar el compuesto del título (73,7 mg) como un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,46 (s, 3H), 5,37 (s a, 2H), 5,60 (s a, 1H), 6,57-6,73 (m, 3H), 6,83 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,19-7,32 (m, 2H), 7,39 (t a, J = 7,1 Hz, 1H), 7,75 (d a, J = 6,3 Hz 1H), 8,46 (s a, 1H), 12,82 (s a, 1H).

MS (ESI, m/z): 320,29 [M+H]⁺.

(Ejemplo 4)

5 N-[4-[4-(1-Metil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]benzamida



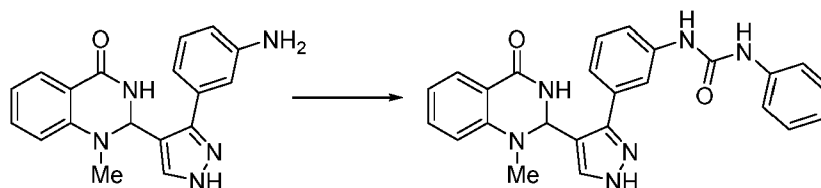
10 Se disolvieron 2-[3-(4-aminofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (20,0 mg) y ácido benzoico (9,18 mg) en DMF (0,5 ml), se añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (20,8 mg) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10) para dar el compuesto del título (21,6 mg) como un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 5,74 (s a, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23-7,68 (m, 7H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,84-8,02 (m, 4H), 8,44-8,59 (m, 1H), 10,38 (s, 1H).

MS (ESI, m/z): 424,41 [M+H]⁺.

(Ejemplo 5)

20 1-[3-[4-(1-Metil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-3-fenilurea



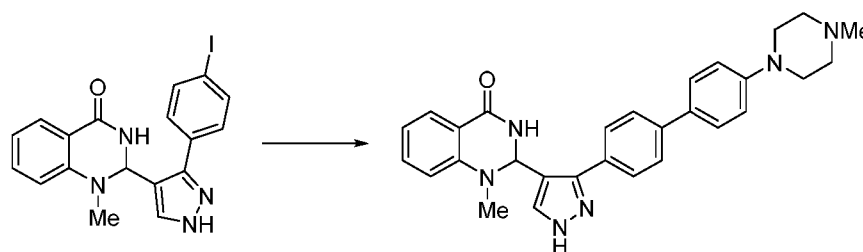
25 Se disolvió 2-[3-(3-aminofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (30 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió trietilamina (17,1 μl) y se enfrió la mezcla con hielo. A esta solución se añadió isocianato de fenilo (11,2 μl), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron un disolvente mixto (10 ml) de cloroformo/metanol (9/1) y una solución salina al 5 % (10 ml), se agitó la mezcla y se separó la materia insoluble por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice amino (cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5) para dar el compuesto del título (12,5 mg) como un sólido de color blanco.

30 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 2,73 (s, 3H), 5,83 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72-6,81 (m, 1H), 6,85-7,03 (m, 3H), 7,11-7,26 (m, 2H), 7,31-7,47 (m, 5H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

MS (ESI, m/z): 439,45 [M+H]⁺.

35 (Ejemplo 6)

1-Metil-2-[5-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona



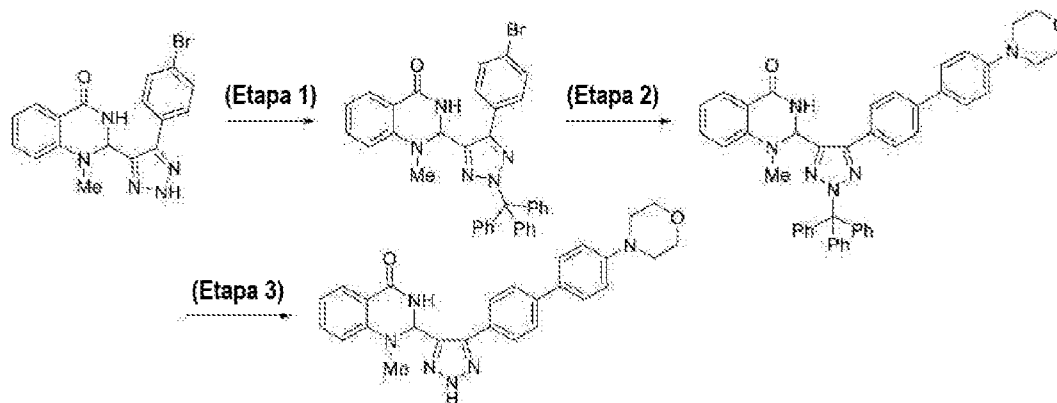
40 2-[3-(4-Yodofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (50,0 mg), ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilborónico, éster de pinacol (45,7 mg) y un aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-

diclorometano (4,8 mg) se suspendieron en un disolvente mixto de etanol (1,6 ml) y tolueno (0,4 ml), se añadió una solución acuosa de carbonato sódico 2 M (87 μ l), y la mezcla se calentó a 125 °C y reaccionó durante 3 horas en un aparato de reacción de microondas. El disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 a 92/8) para dar el compuesto del título (42,1 mg) como un sólido de color marrón.

5 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,25 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 4H), 5,60-5,90 (m, 1H), 6,61-6,90 (m, 2H), 7,03 (d a, J = 8,9 Hz 2H), 7,15-7,33 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,55- 7,80 (m, 7H), 8,54 (s a, 1H), 13,20 (s a, 1H).
MS (ESI, m/z): 479,66 [M+H]⁺.

(Ejemplo 7)

10 1-Metil-2-[4-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)fenil]-2H- 1,2,3-triazol-5-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona



15 <Etapa 1>

Se disolvió 2-[4-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol]-5-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (200 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió trietilamina (145 μ l) y se enfrió la mezcla con hielo. A esta solución se añadió cloruro de tritilo (218 mg), y la mezcla se calentó a continuación a temperatura ambiente, y se agitó durante 6 horas. Se añadió agua (20 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (10 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml). Posteriormente, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30 a 50/50) para dar 2-[4-(4-bromofenil)-2-tritil-2H-1,2,3- triazol]-5-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (203 mg) como un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ : 2,63 (s, 3H), 6,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03-7,12 (m, 5H), 7,22-7,33 (m, 10H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H).

MS (ESI, m/z): 626,29, 628,42 [M+H]⁺.

30

<Etapa 2>

Se preparó 1-metil-2-[4-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)fenil]-2- tritil-2H-1,2,3-triazol-5-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (61,9 mg) a partir de 2-[4-(4-bromofenil)-2- tritil-2H-1,2,3-triazol]-5-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (100 mg) de forma similar a la del Ejemplo 6.

MS(ESI)m/z: 709,86 [M+H]⁺

<Etapa 3>

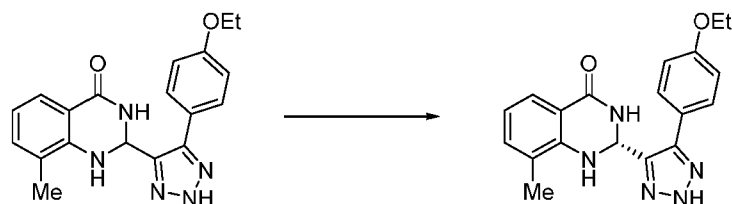
40 La 1-metil-2-[4-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)fenil] -2- tritil-2H-1,2,3-triazol-5-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (61,2 mg) se suspendió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 92/8) para dar el compuesto del título (17,1 mg) como un sólido de color blanco.

45 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,54-2,60 (m, 3H), 3,13-3,22 (m, 4H), 3,71-3,81 (m, 4H), 6,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,68-7,81 (m, 5H), 8,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

MS (ESI, m/z): 467,46 [M+H]⁺.

50

(Ejemplo 8)

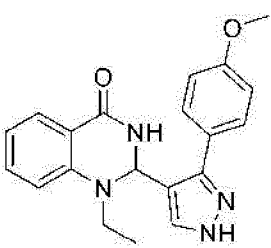
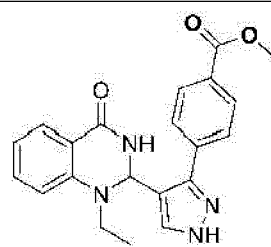
(2R)-2-[5-(4-Etoxfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-8- metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona

- 5 Se resolvió ópticamente 2-[5-(4-Etoxfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (136 mg) mediante cromatografía líquida de alta resolución (metanol/TFA = 100/0,05) con una columna quiral (CHIRALPAC-IC; DAICEL) para dar el compuesto del título (59,4 mg; sólido de color blanco) y un enantiómero del mismo (2S)-2-[5-(4-etoxfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (60,1 mg; sólido de color blanco).
- RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,33 (t a, J = 6,9 Hz, 3H), 2,03 (s a, 3H), 3,96-4,16 (m, 2H), 6,07 (s a, 1H), 6,32 (s a, 1H), 6,68 (s a, 1H), 7,01 (d a, J = 7,3 Hz 2H), 7,15 (d a, J = 6,9 Hz 1H), 7,56 (d a, J = 6,9 Hz 1H), 7,62-7,86 (m, 2H), 8,20 (s a, 1H), 14,84 (s a, 1H).
- MS (ESI, m/z): 350,26 [M+H]⁺
- [α]_D²⁴ = -148° (C=0,1; MeOH)
- 15 Los compuestos de los Ejemplos 9 a 81 mostrados en las Tablas 3 a 18 a continuación se prepararon usando los métodos de los Ejemplos 1 a 8 y métodos basados en los mismos, y métodos divulgados en bibliografías y métodos basados en los mismos.

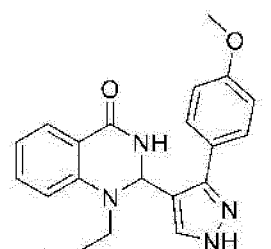
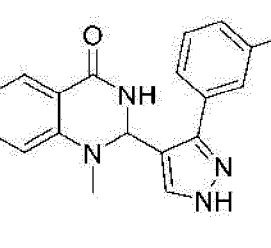
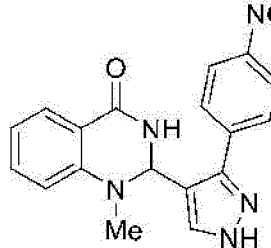
[Tabla 3]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
9	2-(3-Fenil-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		5,49 - 6,92 (m, 1 H), 6,65 - 6,87 (m, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,21 - 7,21 (m, 1 H), 7,34 - 7,84 (m, 6 H), 7,93 - 8,11 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 12,82 - 13,42 (m, 1 H)	DMSO- d ₆	391,29 [M+H] ⁺
10	1-Metil-2-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,46 (s, 3 H), 5,55 - 5,88 (m, 1 H), 6,68 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,84 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 7,21 (s a, 1 H), 7,32 - 7,54 (m, 4 H), 7,56 - 7,71 (m, 2 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 8,52 (s a, 1 H), 12,78 - 13,41 (m, 1 H)	DMSO- d ₆	305,26 [M+H] ⁺
11	1-Metil-2-[3-(4-fenilmetoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,46 (s, 3 H), 3,16 (s, 2 H), 5,65 (s a, 1H), 6,70 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,88 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,12 (d a, J=8,2 Hz, 2 H), 7,28 - 7,52 (m, 7 H), 7,58 (d a, J=9,2 Hz, 2 H), 7,75 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1 H), 8,51 (s a, 1 H), 12,21 - 13,46 (m, 1 H)	DMSO- d ₆	411,20 [M+H] ⁺

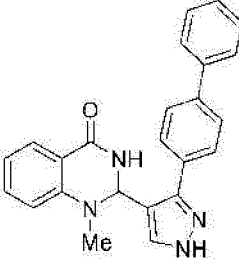
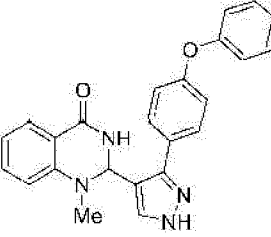
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
12	1-Etil-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		0,95 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,00 - 3,13 (m, 1H), 3,27 - 3,41 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,86 - 5,89 (m, 1H), 6,77 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 7,54 - 7,66 (m, 1H), 7,99 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H)	CDCl ₃	349,32 [M+H] ⁺
13	Metil 4-[4-(1-etil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-3-il]benzoato		0,93 (t a, J=6,8 Hz, 3H), 2,00 - 3,10 (m, 1H), 3,13 - 3,29 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 5,90 (s a, 1H), 6,73 (t a, J=7,9 Hz, 1H), 6,87 (t a, J=7,3 Hz, 1H), 7,33 (t a, 1 m, 5H), 7,90 - 8,04 (t a, 2H)	CDCl ₃	377,34 [M+H] ⁺

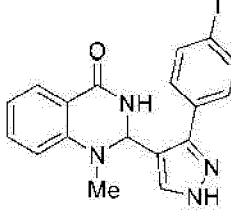
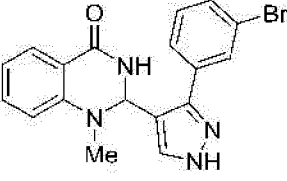
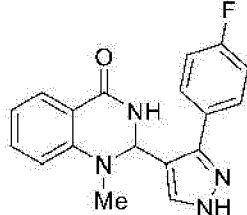
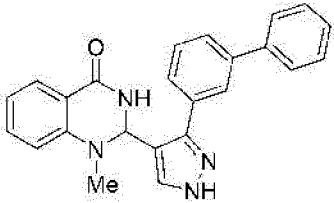
[Tabla 4]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
14	1-(Ciclopropilmetil)-2-[5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		0,26 - 0,06 (m, 2H), 0,11 (t a, 2 m, 2H), 0,02 - 0,83 (m, 1H), 3,67 - 4,06 (m, 5H), 5,85 (s a, 1H), 6,77 - 6,80 (m, 2H), 6,99 - 7,09 (m, 2H), 7,30 - 7,46 (m, 2H), 7,51 - 7,61 (m, 2H), 7,76 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,58 (s a, 1H)	DMSO- d ₆	375,38 [M+H] ⁺
15	2-[5-(3-Metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,54 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,89 (m, 2H), 6,96 - 7,08 (m, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 2H), 7,86 - 7,99 (m, 2H)	CDCl ₃	395,26 [M+H] ⁺
16	1-Metil-2-[3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,55 (s, 3H), 5,86 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,81 - 6,89 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,74 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,9 Hz, 2H), 8,28 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,92 (d, J=2,3 Hz, 1H)	DMSO- d ₆	350,25 [M+H] ⁺

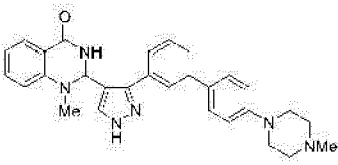
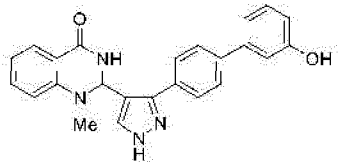
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
17	1-Metil-2-[3-(4-fenilfenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		8,78 (s a, 1 H), 6,70 - 6,78 (m, 1 H), 6,79 - 6,83 (m, 1 H), 7,34 - 7,61 (m, 5 H), 7,67 - 7,88 (m, 7 H), 8,54 (s a, 1 H), 12,16 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	331,39 [M+H] ⁺
18	1-Metil-2-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		8,48 - 8,90 (m, 1 H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,84 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 6,94 - 7,30 (m, 6 H), 7,34 - 7,49 (m, 3 H), 7,64 (s a, 2 H), 7,74 (d a, J=7,6 Hz, 1 H), 8,48 (s a, 1 H), 12,68 - 12,31 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	397,99 [M+H] ⁺

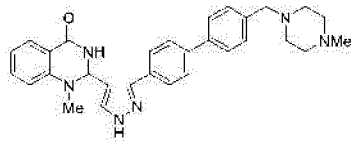
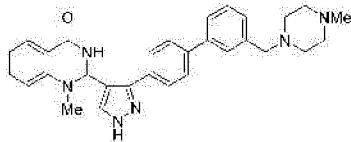
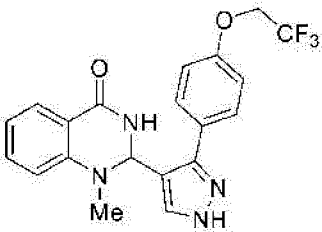
[Tabla 5]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
19	2-[3-(4-Yodofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		6,58 - 6,84 (m, 1 H), 6,67 - 6,77 (m, 1 H), 6,86 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,32 - 7,82 (m, 4 H), 7,76 (t a, J=7,8 Hz, 2 H), 7,87 (d a, J=8,6 Hz, 1 H), 8,49 - 8,68 (m, 1 H), 12,78 - 13,59 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	431,31 [M+H] ⁺
20	2-[3-(3-Bromofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		6,58 - 6,88 (m, 1 H), 6,65 - 6,78 (m, 1 H), 6,87 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,31 - 7,97 (m, 7 H), 8,40 - 8,60 (m, 1 H), 12,97 - 13,86 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	386,24, 385,22 [M+H] ⁺
21	2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,48 (s a, 3 H), 6,84 - 6,86 (m, 1 H), 6,71 (d a, J=8,2 Hz, 1 H), 6,84 (d, J=7,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,15 - 7,81 (m, 7 H), 8,40 - 8,59 (m, 1 H), 12,71 - 13,87 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	323,27 [M+H] ⁺
22	1-Metil-2-[3-(3-fenilfenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		6,86 - 6,98 (m, 1 H), 6,71 (s a, 1 H), 6,66 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 7,21 - 7,51 (m, 5 H), 7,56 - 7,81 (m, 6 H), 7,87 - 8,16 (m, 1 H), 8,40 - 8,68 (m, 1 H), 12,85 - 13,46 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	381,31 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
23	1-Metil-2-[5-[3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,15-2,27 (m, 3 H), 2,48-2,58 (m, 7 H), 3,12-3,23 (m, 4 H), 3,82-3,94 (m, 1 H), 6,60-7,08 (m, 4 H), 7,20-8,04 (m, 2 H), 8,40-8,68 (m, 1 H), 12,85-13,35 (m, 1 H)	DMSO- d6	479,56 [M+H] ⁺
24	2-[3-[4-(3-Hidroxifenil)fenil]-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		5,78 (s a, 1 H), 6,68- 6,92 (m, 3 H), 7,04- 7,19 (m, 2 H), 7,22- 7,31 (m, 1 H), 7,41 (t, a, -7,1 Hz, 1 H), 7,49- 7,91 (m, 3 H), 8,56 (s a, 1 H), 9,57 (s a, 1 H), 12,78-13,18 (m, 1 H)	DMSO- d6	397,38 [M+H] ⁺

[Tabla 6]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
25	1-Metil-2-[5-[4-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,15 (s, 3 H), 2,23- 2,47 (m, 8 H), 3,49 (s, 2 H), 5,62-5,90 (m, 1 H), 6,73 (d a, J=8,2 Hz, 1 H), 6,85 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,17-7,48 (m, 4 H), 7,64-7,87 (m, 7 H), 8,55 (s a, 1 H), 12,82-13,40 (m, 1 H)	DMSO- d6	493,57 [M+H] ⁺
26	1-Metil-2-[5-[4-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,14 (s, 3 H), 2,23- 2,49 (m, 8 H), 3,53 (s, 2 H), 5,79 (s a, 1 H), 6,73 (d a, J=7,9 Hz, 1 H), 6,95 (t a, J=7,4 Hz, 1 H), 7,17-7,53 (m, 4 H), 7,55-7,89 (m, 7 H), 8,56 (s a, 1 H), 12,73-13,40 (m, 1 H)	DMSO- d6	493,57 [M+H] ⁺
27	1-Metil-2-[3-(4-(2,2,2-trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,04 (s, 3 H), 4,31 (q, J=7,7 Hz, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 6,70 (d a, J=8,1 Hz, 1 H), 6,84-6,98 (m, 3 H), 7,36 (d a, J=8,6 Hz, 2 H), 7,40- 7,55 (m, 3 H), 7,95 (dd, J=7,7, 1,3 Hz, 1 H)	CDCl3	402,34 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
28	2-[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		3,75 (s a, 1 H), 3,76 (d a, J=8,1 Hz, 1 H), 6,83 (t a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,05-7,61 (m, 6 H), 7,72 (d a, J=7,6 Hz, 1 H), 8,18 (s a, 1 H), 12,63-13,16 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	222,28 [M+H] ⁺
29	1-Metil-2-[3-[4-(4-morfolin-4-il)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		3,15-3,19 (m, 4 H), 3,51-3,77 (m, 4 H), 5,73 (s a, 1 H), 6,73 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,85 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=10,8 Hz, 2 H), 7,24 (s a, 1 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 7,61-7,78 (m, 7 H), 8,54 (s a, 1 H), 12,96-13,20 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	466,40 [M+H] ⁺

[Tabla 7]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
30	1-Metil-2-[3-[3-(4-morfolin-4-il)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		3,15 (s, 1 H), 3,74-3,77 (m, 4 H), 3,78 (s, 1 H), 6,73 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,85 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,38-7,65 (m, 7 H), 7,75-7,79 (m, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H)	DMSO-d ₆	466,37 [M+H] ⁺
31	4-[4-(1-Metil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo		3,51 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 3,75 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,96 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,38-7,45 (m, 4 H), 7,54 (s a, 1 H), 7,74 (dd, J=8,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,90 (s, 4 H), 8,51 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 13,3 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	336,28 [M+H] ⁺
32	1-Metil-2-[5-[3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metilfenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,16 (s, 3 H), 2,35 (s a, 3 H), 3,47 (s, 2 H), 3,76 (s a, 1 H), 6,70 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,85 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,25-7,44 (m, 3 H), 7,50-7,78 (m, 7 H), 7,94-8,07 (m, 1 H), 8,54 (s a, 1 H), 13,34-13,28 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	498,56 [M+H] ⁺

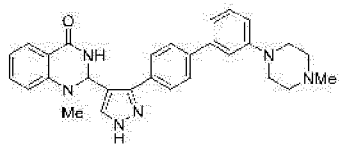
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvent e	ESI MS m/z
33	1-Metil-2-[5-[3-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metilfenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,15 (s, 3 H), 2,35 (s a, 8 H), 3,51 (s, 2 H), 5,79 (s a, 1 H), 6,75 - 6,78 (m, 1 H), 6,86 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,25 - 7,78 (m, 10 H), 7,95 - 8,12 (m, 1 H), 8,53 (s a, 1 H), 12,96 - 13,31 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	498,56 [M+H] ⁺
34	2-[5-[4-[4-(Dimetilamino)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,65 (s, 6 H), 5,73 (s a, 1 H), 6,69 - 6,99 (m, 4 H), 7,41 (t a, J=7,1 Hz, 2 H), 7,53 - 7,83 (m, 7 H), 8,55 (s a, 1 H), 12,72 - 13,37 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	424,39 [M+H] ⁺

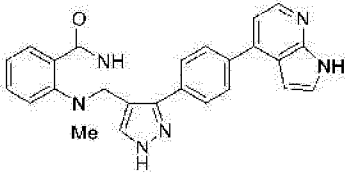
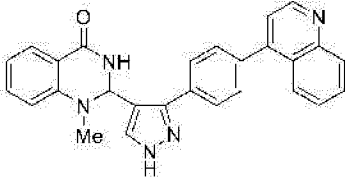
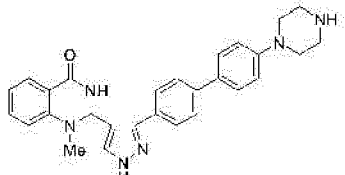
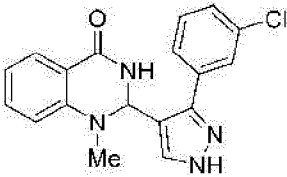
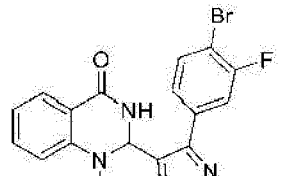
[Tabla 8]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvent e	ESI MS m/z
35	2-[5-[3-[4-(Dimetilamino)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,63 (s, 6 H), 5,70 (s a, 1 H), 6,65 - 6,91 (m, 3 H), 7,31 - 8,61 (m, 9 H), 8,54 (s a, 1 H), 12,69 - 13,56 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	424,38 [M+H] ⁺
36	2-[4-[4-[4-(1-metil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-5-il]fenil]fenil]acetato de etilo		1,20 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,72 (s, 2 H), 4,10 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 5,35 - 5,89 (m, 1 H), 6,73 (d a, J=7,8 Hz, 1 H), 6,85 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,32 - 7,47 (m, 3 H), 7,57 (s a, 1 H), 7,85 - 7,89 (m, 7 H), 8,55 (d a, J=14,3 Hz, 1 H), 12,87 - 13,38 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	467,41 [M+H] ⁺
37	2-[4-[3-[4-(1-metil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-il)-1H-pirazol-5-il]fenil]fenil]acetato de etilo		1,20 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 3,70 (d a, J=6,3 Hz, 2 H), 4,10 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 5,65 - 5,94 (m, 1 H), 6,73 (s a, 1 H), 6,86 (t, J=7,3 Hz, 1 H), 7,25 - 7,80 (m, 10 H), 7,86 - 8,15 (m, 1 H), 8,38 - 8,66 (m, 1 H), 12,86 - 13,41 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	467,40 [M+H] ⁺

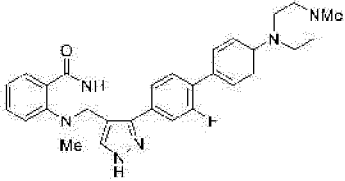
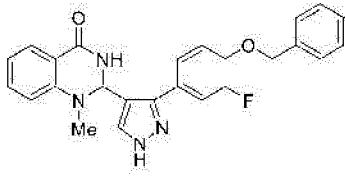
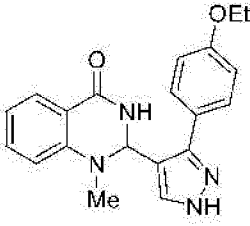
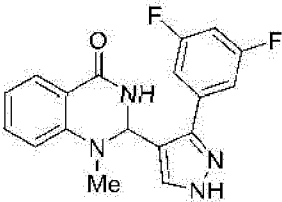
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvent e	ESI MS m/z
38	1-Metil-2-[5-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,23 (s, 3 H), 3,15 - 3,27 (m, 4 H), 5,60 - 5,83 (m, 1 H), 6,73 (d a, J=7,9 Hz, 1 H), 6,86 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 6,96 (d a, J=6,9 Hz, 1 H), 7,06 - 7,47 (m, 5 H), 7,62 - 7,83 (m, 3 H), 8,55 (d a, J=11,5 Hz, 1 H), 12,87 - 13,36 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	479,47 [M+H] ⁺

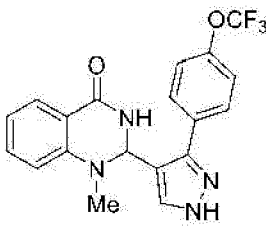
[Tabla 9]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
39	1-Metil-2-[3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,56 (s, 3 H), 3,63 - 3,89 (m, 1 H), 6,88 - 6,90 (m, 3 H), 7,98 - 8,02 (m, 10 H), 8,68 (d a, J=11,2 Hz, 1 H), 11,84 (s a, 1 H), 12,88 - 13,41 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	421,33 [M+H] ⁺
40	1-Metil-2-[3-(4-quinolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,33 (s, 3 H), 5,72 - 5,96 (m, 1 H), 6,70 - 6,80 (m, 2 H), 7,35 - 8,00 (m, 11 H), 8,14 (d a, J=8,2 Hz, 1 H), 8,80 (d a, J=11,9 Hz, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 12,88 - 13,48 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	432,33 [M+H] ⁺
41	1-Metil-2-[3-[4-(4-piperazin-1-il)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,78 - 2,92 (m, 4 H), 3,03 - 3,17 (m, 4 H), 5,76 (s a, 1 H), 6,72 (d a, J=7,9 Hz, 1 H), 6,85 (t a, J=7,1 Hz, 1 H), 7,01 (d a, J=7,9 Hz, 2 H), 7,33 - 7,57 (m, 9 H), 8,54 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	465,46 [M+H] ⁺
42	2-[3-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,63 (s, 3 H), 5,75 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,91 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,33 - 7,54 (m, 6 H), 7,99 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1 H)	CDCl ₃	336,29 [M+H] ⁺
43	2-[3-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,53 (s, 3 H), 5,80 (s a, 1 H), 6,75 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,85 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,33 - 7,62 (m, 3 H), 7,64 - 7,82 (m, 3 H), 8,50 (s a, 1 H), 13,18 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	401,18 403,17 [M+H] ⁺

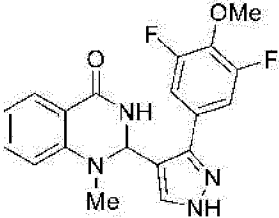
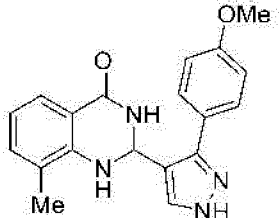
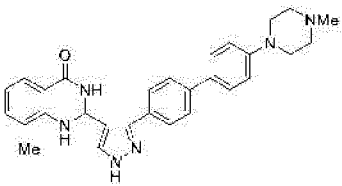
[Tabla 10]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
44	2-[5-[3-Fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,23 (s, 3 H), 2,33 - 2,47 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 3,10 - 3,27 (m, 4 H), 3,66 - 3,91 (m, 1 H), 6,76 (d s, J=8,6 Hz, 1 H), 6,86 (s, J=7,4 Hz, 1 H), 7,04 (d s, J=8,6 Hz, 2 H), 7,35 - 7,08 (m, 7 H), 7,75 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1 H), 8,52 (s a, 1 H), 12,78 - 13,47 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	497,54 [M+H] ⁺
45	2-[3-(3-Fluoro-4-fenilmetoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		5,23 (s, 2 H), 5,71 (s a, 1 H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,85 (s, J=6,9 Hz, 1 H), 7,30 - 7,59 (m, 10 H), 7,74 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1 H), 8,48 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	429,26 [M+H] ⁺
46	2-[5-(4-Etoxfenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		1,34 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 4,07 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 5,61 - 5,70 (m, 1 H), 6,70 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,81 (s, J=7,3 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,24 - 7,47 (m, 2 H), 7,54 (m, J=8,0 Hz, 2 H), 7,75 (dd, J=7,7, 1,5 Hz, 1 H), 8,47 (s, J=2,6 Hz, 1 H), 12,98 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	349,46 [M+H] ⁺
47	2-[3-(3,5-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,53 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 6,75 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,86 (s, J=7,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,37 (m, 5 H), 7,74 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 8,48 (s a, 1 H), 12,62 - 13,75 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	341,33 [M+H] ⁺

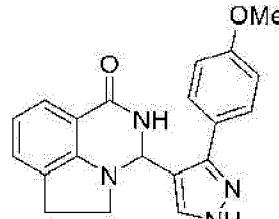
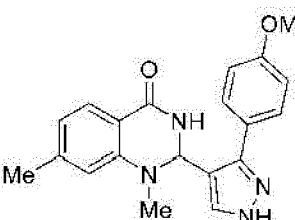
[Tabla 11]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
48	1-Metil-2-[3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		3,75 (s a, 1 H), 6,73 (d s, J=8,2 Hz, 1 H), 6,85 (s, J=7,3 Hz, 1 H), 7,25 - 7,60 (m, 4 H), 7,65 - 7,88 (m, 3 H), 8,51 (s a, 1 H), 13,08 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	386,35 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
49	2-[5-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,58 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,78 (s a, 1H), 6,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,85 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,62 (m, 4H), 7,73 (dd, J=7,6; 1,8 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H), 13,12 (s a, 1H)	DMSO-d6	371,36 [M+H] ⁺
50	2-[5-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,07 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,73 (s a, 1H), 6,04 (s a, 1H), 6,69 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,08 (d a, J=8,3 Hz, 2H), 7,16 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,56 (m, J=7,6 Hz, 3H), 8,15 (s, 1H), 12,76 - 13,28 (m, 1H)	DMSO-d6	335,27 [M+H] ⁺
51	8-Metil-2-[5-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,08 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,41 - 2,48 (m, 4H), 3,13 - 3,21 (m, 4H), 3,85 (s a, 1H), 5,00 (s a, 1H), 6,70 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,02 (s a, J=8,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,80 (m, 8H), 8,22 (s, 1H), 12,98 - 13,28 (m, 1H)	DMSO-d6	479,56 [M+H] ⁺

[Tabla 12]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
52	11-[5-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-1,10-diazatriciclo[6.3.1.0 ^{4,12}]dodeca-4(12),5,7-trien-9-ona		2,61 - 2,82 (m, 1H), 2,83 - 3,01 (m, 2H), 3,03 - 3,21 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,40 (s a, 1H), 6,79 (t a, J=7,4 Hz, 1H), 7,91 (s a, 2H), 7,25 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 7,36 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,85 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 12,86 - 13,27 (m, 1H)	DMSO-d6	347,33 [M+H] ⁺
53	2-[5-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-1,7-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,28 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,52 - 5,77 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,98 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,90 - 7,19 (m, 2H), 7,12 - 7,31 (m, 1H), 7,43 - 7,67 (m, 3H), 8,40 (s a, 1H), 12,64 - 13,17 (m, 1H)	DMSO-d6	349,24 [M+H] ⁺

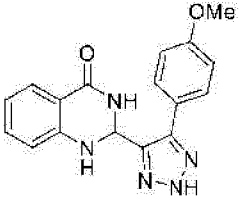
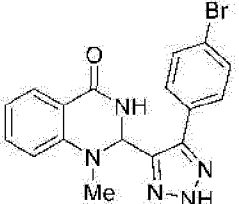
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
54	8-Metil-2-[3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,08 (s, 3 H), 4,79 (c, J=6,9 Hz, 2 H), 5,75 (s a, 1 H), 6,96 (s a, 1 H), 6,99 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,03 - 7,23 (m, 3 H), 7,50 - 8,03 (m, 4 H), 8,17 (s, 1 H), 12,78 - 13,28 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	408,23 [M+H] ⁺
55	2-[5-(4-Etoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		1,33 (s, J=6,9 Hz, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 4,03 (c, J=6,9 Hz, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,99 (c, J=7,6 Hz, 1 H), 7,01 (d a, J=8,6 Hz, 2 H), 7,16 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 7,51 - 7,62 (m, 3 H), 7,77 (s a, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 12,90 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	349,40 [M+H] ⁺

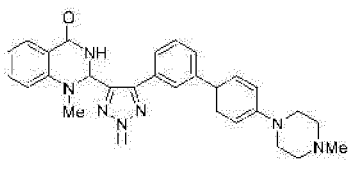
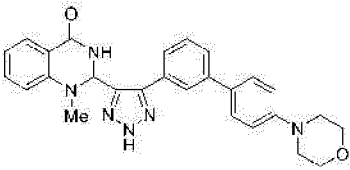
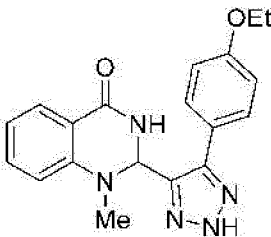
[Tabla 13]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
56	2-[5-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,08 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,78 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 6,70 (c, J=7,4 Hz, 1 H), 7,14 - 7,36 (m, 2 H), 7,45 - 7,69 (m, 3 H), 7,83 (s a, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 13,97 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	353,40 [M+H] ⁺
57	8-Etil-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		1,05 (c, J=7,4 Hz, 3 H), 2,38 - 2,47 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 5,87 - 5,80 (m, 1 H), 6,04 - 6,17 (m, 1 H), 6,73 (c, J=7,6 Hz, 1 H), 6,94 - 7,10 (m, 2 H), 7,17 (dd, J=7,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,49 - 7,98 (m, 4 H), 8,17 (s, 1 H), 12,80 - 13,17 (m, 1 H)	DMSO-d ₆	349,36 [M+H] ⁺
58	2-[5-(4-Metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		3,80 (s, 3 H), 5,88 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,81 (s, J=7,6 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=8,6 Hz, 3 H), 7,31 - 7,40 (m, 1 H), 7,61 - 7,75 (m, 3 H), 8,56 (d, J=5,6 Hz, 1 H)	DMSO-d ₆	336,33 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
59	2-[5-(4-Metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		3,78 (s, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 6,67 - 6,81 (m, 2 H), 6,96 - 7,14 (m, 3 H), 7,27 (t a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,62 - 7,89 (m, 3 H), 8,24 (s a, 1 H)	DMSO- d6	322,24 [M+H] ⁺
50	2-[4-(4-Bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,56 (s, 3 H), 6,04 (s a, 1 H), 6,69 (d a, J=7,9 Hz, 1 H), 6,81 (t a, J=7,1 Hz, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 3 H), 7,61 - 7,76 (m, 3 H), 8,53 (s a, 1 H)	DMSO- d6	384,19, 386,17 [M+H] ⁺

[Tabla 14]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
61	1-Metil-2-[5-[3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]fenil]-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,26 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 3,15 - 3,32 (m, 4 H), 3,98 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 6,71 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 6,82 (t, J=7,3 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,35 - 7,75 (m, 7 H), 7,89 (s, 1 H), 8,51 (d, J=2,6 Hz, 1 H)	DMSO- d6	490,49 [M+H] ⁺
62	1-Metil-2-[4-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)fenil]-2H-1,2,3-triazol-5-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,55 (s, 3 H), 3,06 - 3,20 (m, 4 H), 3,66 - 3,66 (m, 4 H), 6,11 (s a, 1 H), 6,73 (d a, J=7,9 Hz, 1 H), 6,83 (t a, J=7,3 Hz, 1 H), 6,97 (s a, 2 H), 7,38 (t a, J=6,9 Hz, 1 H), 7,47 - 7,79 (m, 6 H), 8,03 (s a, 1 H), 8,55 (s a, 1 H), 11,99 (s a, 1 H)	DMSO- d6	367,46 [M+H] ⁺
63	2-[5-(4-Etoxfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		1,35 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 4,07 (c, J=6,9 Hz, 2 H), 5,97 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,67 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 6,81 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,63 (d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,71 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=3,3 Hz, 1 H)	DMSO- d6	350,34 [M+H] ⁺

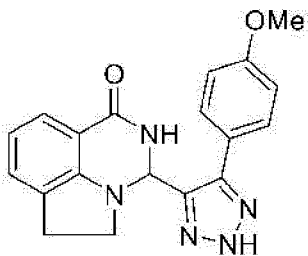
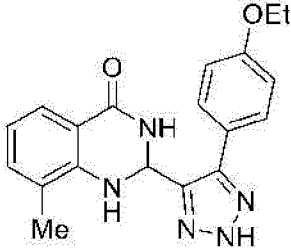
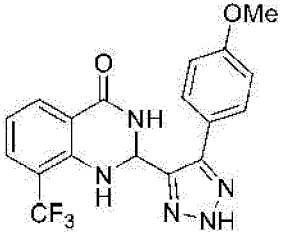
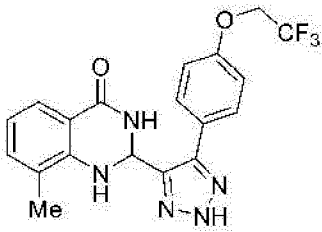
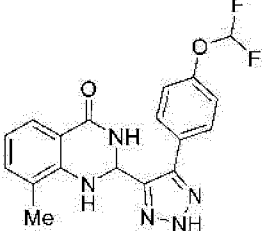
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
64	1-Metil-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-2H-1,2,3-triazol-5-il]-2,3-dihidroquinazolin-4-ona		2,59 (s, 3 H), 4,83 (c, J=8,9 Hz, 2 H), 5,99 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 6,68 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,81 (c, J=7,4 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,30 - 7,43 (m, 1 H), 7,63 - 7,78 (m, 3 H), 8,51 (d, J=3,0 Hz, 1 H)	DMSO-d ₆	304,28 [M+H] ⁺

[Tabla 15]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
65	2-[5-(4-Metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,04 (s, 3 H), 3,79 (m, 3 H), 4,07 (s, 1 H), 6,35 (s a, 1 H), 6,89 (c, J=7,4 Hz, 1 H), 7,03 (d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,15 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,74 (d a, J=8,6 Hz, 2 H), 8,23 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	336,23 [M+H] ⁺
66	2-[4-(4-Bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,03 (s, 3 H), 3,11 (s, 1 H), 6,39 (s a, 1 H), 6,69 (c, J=7,4 Hz, 1 H), 7,15 (d a, J=6,9 Hz, 1 H), 7,52 - 7,84 (m, 3 H), 8,23 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	381,27 386,26 [M+H] ⁺
67	8-Hidroxi-2-[5-(4-metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		3,79 (s, 3 H), 6,00 (s a, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 6,59 (c, J=7,9 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J=7,7, 1,2 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,75 (d a, J=8,2 Hz, 2 H), 8,19 (s a, 1 H), 9,51 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	338,37 [M+H] ⁺
68	2-[5-(4-Metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-10-oxa-1,3-diazatriciclo[7.3.1.0 ^{5,13}]trideca-5,7,9(13)-trien-4-ona		2,63 - 2,76 (m, 1 H), 2,88 - 2,99 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,97 - 4,12 (m, 1 H), 4,14 - 4,27 (m, 1 H), 3,93 (s, 1 H), 6,75 (c, J=7,9 Hz, 1 H), 6,90 (d a, J=7,6 Hz, 1 H), 7,03 (d a, J=8,6 Hz, 2 H), 7,31 (d a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,77 (d a, J=8,6 Hz, 2 H), 8,56 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	364,45 [M+H] ⁺

[Tabla 16]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
69	11-[5-(4-Metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-1,10-diazatriciclo[6.3.1.0 ^{4,12}]dodeca-4(12),5,7-trien-9-ona		2,82 (s, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,82 (s, 1H), 6,75 - 6,89 (m, 1H), 6,93 - 7,11 (m, 2H), 7,27 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,37 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,94 (m, 2H), 8,16 - 8,26 (m, 1H), 13,02 (s, 1H)	DMSO-d ₆	318,41 [M+H] ⁺
70	2-[5-(4-Etoxfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		1,33 (t, J=6,9 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 4,06 (c, J=6,9 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,69 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,23 (s a, 1H)	DMSO-d ₆	350,39 [M+H] ⁺
71	2-[5-(4-Metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-8-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		3,81 (s, 3H), 6,06 (c, J=8,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,97 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,56 - 7,79 (m, 3H), 7,97 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J=2,6 Hz, 1H)	DMSO-d ₆	390,39 [M+H] ⁺
72	8-Metil-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-2H-1,2,3-triazol-5-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,04 (s, 3H), 4,31 (c, J=8,8 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,37 (s a, 1H), 6,69 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,22 (m, 3H), 7,56 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,79 (d a, J=7,9 Hz, 2H), 8,25 (s a, 1H)	DMSO-d ₆	468,28 [M+H] ⁺
73	2-[4-[4-(Difluorometoxi)fenil]-2H-1,2,3-triazol-5-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,03 (s, 3H), 6,10 (s, 1H), 6,41 (s a, 1H), 6,69 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,93 - 7,35 (m, 4H), 7,56 (d a, J=8,6 Hz, 1H), 7,87 (d a, J=8,2 Hz, 2H), 8,28 (s a, 1H)	DMSO-d ₆	372,29 [M+H] ⁺

[Tabla 17]

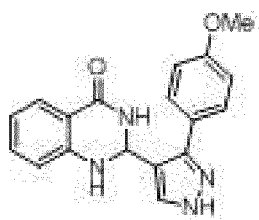
Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
74	8-Metil-2-[5-(4-propoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		0,98 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,78 (ext, J=7,1 Hz, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 3,96 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,98 (s, 1 H), 6,36 (s a, 1 H), 6,69 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,02 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=8,9 Hz, 1 H), 7,72 (d a, J=8,6 Hz, 2 H), 8,25 (s a, 1 H)	DMSO-d6	361,26 [M+H] ⁺
75	11-[5-(4-Etoxfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-1,10-diazatriciclo[6.3.1.0 ^{4,12}]dodeca-4(12),5,7-trien-9-ona		1,92 (t a, J=6,9 Hz, 3 H), 2,82 - 2,11 (m, 4 H), 3,97 - 4,13 (m, 2 H), 5,82 (s a, 1 H), 6,81 (t a, J=7,6 Hz, 1 H), 8,01 - 7,19 (m, 2 H), 7,27 (d a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,37 (d a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 8,26 (s a, 1 H), 16,33 (s a, 1 H)	DMSO-d6	382,24 [M+H] ⁺
76	8-Metil-2-[5-(4-propan-2-iloxfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		1,27 (d, J=5,9 Hz, 6 H), 2,03 (s, 3 H), 4,66 (sept, J=6,6 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 6,35 (s a, 1 H), 6,69 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,15 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,70 (d a, J=8,6 Hz, 2 H), 8,24 (s a, 1 H)	DMSO-d6	364,30 [M+H] ⁺
77	8-Metil-2-[5-(4-trideuteriometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,08 (s, 3 H), 6,07 (s a, 1 H), 6,34 (s a, 1 H), 6,69 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,02 (d a, J=8,2 Hz, 2 H), 7,16 (d a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,56 (d a, J=7,9 Hz, 1 H), 7,66 - 7,83 (m, 2 H), 8,22 (s a, 1 H), 14,86 (s a, 1 H)	DMSO-d6	338,28 [M+H] ⁺

[Tabla 18]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
78	2-[4-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]-2H-1,2,3-triazol-5-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		2,03 (s, 3 H), 4,28 - 4,45 (m, 2 H), 6,08 (s a, 1 H), 6,15 - 6,79 (m, 3 H), 7,00 - 7,23 (m, 3 H), 7,56 (d a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,64 - 7,90 (m, 2 H), 8,22 (s a, 1 H), 14,99 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	386,27 [M+H] ⁺
79	2-[4-[4-(8-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1H-quinazolin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-5-il]fenoxiacetate de etilo		1,21 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 4,17 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 4,62 (q, 2 H), 6,07 (s a, 1 H), 6,33 (s a, 1 H), 6,61 - 6,75 (m, 1 H), 6,94 - 7,08 (m, 2 H), 7,16 (d a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,56 (d a, J=7,6 Hz, 1 H), 7,63 - 7,87 (m, 2 H), 8,22 (s a, 1 H), 14,87 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	398,32 [M+H] ⁺
80	2-[5-(4-Etoxfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-8-etil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		1,01 (t a, J=7,1 Hz, 3 H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 2,28 - 2,47 (m, 2 H), 4,06 (c, J=6,5 Hz, 2 H), 6,05 (s a, 1 H), 6,38 (s a, 1 H), 6,72 (t a, J=7,4 Hz, 1 H), 7,00 (d a, J=7,9 Hz, 2 H), 7,15 (d a, J=7,8 Hz, 1 H), 7,57 (d a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,68 - 7,83 (m, 2 H), 8,22 (s a, 1 H), 14,82 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	394,38 [M+H] ⁺
81	8-Etil-2-[4-(4-metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona		1,01 (t a, J=7,4 Hz, 3 H), 2,40 - 2,47 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 6,05 (s a, 1 H), 6,39 (s a, 1 H), 6,72 (t a, J=7,4 Hz, 1 H), 7,02 (d a, J=8,2 Hz, 2 H), 7,15 (d a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,64 - 7,98 (m, 2 H), 8,22 (s a, 1 H), 14,84 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	390,35 [M+H] ⁺

(Ejemplo 82)

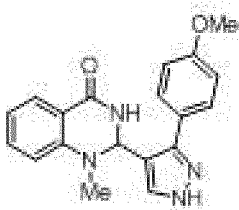
2-[5-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (n.º de CAS 1223730-46-8)



El compuesto del título se preparó usando el método del Ejemplo 1.

(Ejemplo 83)

5 2-[5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-2,3-dihidroquinazolin-4-ona (n.º de CAS 1252133-21-3)



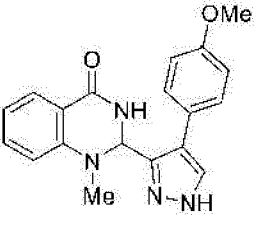
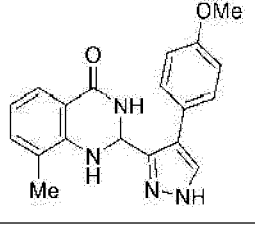
El compuesto del título se preparó usando el método del Ejemplo 1.

10 Los compuestos de los Ejemplos 84 a 87 mostrados en la Tabla 19 a continuación se prepararon usando los métodos de los Ejemplos 1 a 8 y métodos basados en los mismos, y métodos divulgados en bibliografías y métodos basados en los mismos.

15 [Tabla 19]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
84	11-[5-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]-2H-1,2,3-triazol-4-il]-1,10-diazatriciclo[6.3.1.0 ⁴ . ¹²]dodeca-4(12),5,7-trien-9-ona		2,64 - 3,07 (m, 4 H) 3,34 (d, J=14,7, 2,6 Hz, 3 H) 5,81 (s, 1 H) 6,29 (t, J=54,4, 2,6 Hz, 1 H) 6,81 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=7,2 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 8,27 (s a... 1 H)	DMSO-d ₆	398,30 [M+H] ⁺
85	2-[4-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona				324,27 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	ESI MS m/z
86	2-[4-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-1-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona				335,33 [M+H] ⁺
87	2-[4-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-8-metil-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona				335,32 [M+H] ⁺

(Ejemplo de ensayo 1) Ensayo de actividad inhibidora de la tankirasa La actividad enzimática de la tankirasa 1 y la actividad enzimática de la tankirasa 2 se midieron mediante el método ELISA basado en la evaluación de la auto-poli(ADP-ribosil)ación para evaluar la actividad inhibidora de la tankirasa del compuesto preparado en cada uno de los Ejemplos (compuesto de ensayo) (actividad inhibidora frente a la tankirasa 1 (TNKS1) y actividad inhibidora frente a la tankirasa 2 (TNKS2)). En primer lugar, la tankirasa 1 etiquetada con Flag (1,024-1,327aa, SAM+PARP) y la tankirasa 2 (613-1,116aa, ANK5+SAM+PARP) se sintetizaron con un sistema de expresión de proteínas sin células, y se diluyeron con una solución tampón Tris (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), NaCl 150 mM, 10 % de glicerol). Se añadieron 50 µl de la tankirasa 1 o la tankirasa 2 diluidas a una placa con un anticuerpo monoclonal anti-FLAG M2 inmovilizado en la misma (Anti-FLAG High-Sensitivity M2-Coated Plate) (Sigma-Aldrich), y la placa se dejó reposar toda la noche a 4 °C. A continuación, la placa se lavó cuatro veces con un tampón PBS (PBST) que contenía Triton X-100 al 0,1 %. En el Ejemplo 84, se substituyó la placa recubierta de alta sensibilidad M2- Anti-FLAG por una inmunoplaaca (Thermo Fisher Scientific), se inmovilizó tankirasa 1 o tankirasa 2 en la inmunoplaaca, y a continuación se bloqueó la inmunoplaaca con Blocking One (nacalai tesque), a continuación se lavó con un tampón PBS (PBST) y se usó como la siguiente placa. Con un control, se demostró que esta substitución no tenía ninguna repercusión en los resultados de la evaluación.

Posteriormente, el compuesto de ensayo diluido con un tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 4 mM, DTT 0,2 mM) (se utilizó DMSO como control) y se dejó reposar la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos. En lo sucesivo, se añadió y mezcló una solución de NAD marcado con biotina (NAD 225 µM, 6-Biotina-17-NAD 25 µM (Travigen, Inc.)) como sustrato donante, y la mezcla se hizo reaccionar a 30 °C durante 45 minutos. A los pocillos en blanco se les añadió agua destilada en lugar de la solución de NAD marcado con biotina. Después de la reacción, la placa se lavó cuatro veces con un tampón PBST. En lo sucesivo, la estreptavidina marcada con HRP (peroxidasa de rábano picante) (Travigen, Inc.) se diluyó 1.000 veces con un tampón PBS, se añadió a cada pocillo y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La placa se lavó cuatro veces con un tampón PBST, a continuación, se añadió a cada pocillo un reactivo de sustrato colorimétrico TACS-Sapphire (Travigen, Inc.), la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos y se midió la absorbancia con un lector de microplacas. En el Ejemplo 84, la estreptavidina se diluyó 5.000 veces, el reactivo de sustrato colorimétrico TACS-Sapphire se substituyó por una solución fácil de TMB de sustrato ELISA POD (nacalai tesque), la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos y se midió la absorbancia con un lector de microplacas. Con un control, se demostró que esta substitución no tenía ninguna repercusión en los resultados de la evaluación.

La actividad enzimática residual en presencia del compuesto de ensayo se determinó desde la expresión siguiente. Sobre la base de la actividad enzimática residual en cada una de las concentraciones múltiples del compuesto de ensayo, la actividad inhibidora de la enzima se calculó en términos de una concentración de inhibición del 50 % (valor de CI50) utilizando el software de análisis de datos Origin (LightStone Corp.). Actividad residual (%) = {(absorbancia con el compuesto de prueba añadido) - (absorbancia del blanco)} / {(absorbancia del control) - (absorbancia del blanco)} Para la TNKS1 (actividad inhibidora contra la tankirasa 1) y la TNKS2 (actividad inhibidora contra la tankirasa 2) de cada compuesto de prueba, tal como se midió mediante el método mencionado anteriormente, un compuesto de ensayo que tiene un valor de CI50 inferior a 5 nM se calificó como "A", un compuesto de ensayo que tiene un valor de CI50 igual o superior a 5 nM e inferior a 20 nM se calificó como "B", y un compuesto de ensayo que tiene un valor de CI50 igual o superior a 20 nM e inferior a 50 nM se calificó como "C". Las Tablas 20 a 23 muestran los resultados.

(Ejemplo de ensayo 2) Ensayo de actividad inhibidora de la proliferación celular

ES 2 998 084 T3

5 La actividad inhibidora de la proliferación celular del compuesto, que se había preparado en cada uno de los Ejemplos, contra la línea celular de cáncer colorrectal humano COLO-320DM se evaluó mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente Celltiter-Glo (Promega Corporation; G7573). Las células COLO-320DM se cultivaron en medio RPMI-1640 que contenía glutamina 2 mM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; 189-02025) suplementado con un suero fetal bovino al 10 %. Las células cultivadas se lavaron con PBS, y a continuación se disociaron con tripsina/EDTA, y se preparó una solución celular con 3×10^4 células/ml.

10 Posteriormente, la solución celular se sembró en una microplaca de 96 pocillos (Thermo/Nunc Company; 136101) en una cantidad de 70 μ l por pocillo, y se cultivó durante toda la noche en condiciones de 37 °C y CO₂ al 5 %. Al día siguiente, se añadió una solución de compuesto de ensayo obtenida diluyendo el compuesto de ensayo (solución DMSO) con un medio de cultivo celular (la concentración final de DMSO fue del 1 %) en una cantidad de 10 μ l por pocillo, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de 37 °C y CO₂ al 5 % durante 96 horas (se utilizó como control una solución de DMSO al 1 %). En lo sucesivo, un reactivo Celltiter-GloLuminescent Cell Viability Assay (Promega Corporation; G7573) se añadió en una cantidad de 80 μ l por pocillo, la mezcla se agitó con un agitador durante 2 minutos mientras se bloqueaba la luz con un papel de aluminio, y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

20 En lo sucesivo, se midió la señal de luminiscencia con un luminómetro (Biotech Company; Synergy). Se calculó la relación entre la proliferación celular en cada grupo de adición de compuesto y la proliferación celular en un grupo de control que no contenía solución de compuesto de ensayo, donde la proliferación celular en el grupo de control es del 100 % y se calculó el valor de una concentración de compuesto necesaria para suprimir la cantidad de células residuales al 50 % de la del control (GI50) como actividad citostática. Para la COLO-320DM (actividad inhibidora de la proliferación celular frente a COLO-320DM) de cada compuesto de ensayo, medida mediante el método mencionado, un compuesto de ensayo que tiene un valor de IG50 inferior a 1 μ M fue calificado de "A", un compuesto de ensayo que tiene un valor de IG50 igual o superior a 1 μ M e inferior a 10 μ M se calificó como "B", y un compuesto de ensayo que tiene un valor de IG50 igual o superior a 10 μ M se calificó como "C". Un compuesto de ensayo no evaluado se designó como "NT". Las tablas 20 a 23 muestran los resultados junto con los resultados de la prueba de actividad inhibidora de la tankirasa.

30 [Tabla 20]

Ejemplo	TNKS 1	TNKS 2	COLO-320 DM
1	C	B	NT
2	A	A	NT
3	B	B	C
4	B	A	C
5	B	B	C
6	C	B	B
7	C	B	C
8	A	A	A
9	C	C	NT
10	B	A	C
11	B	A	C
12	C	B	B
13	C	C	C
14	C	C	C
15	B	C	C
16	C	C	C
17	C	A	C
18	C	A	C
19	B	A	C
20	C	B	C
21	C	B	C
22	A	A	C
23	C	C	B
24	B	B	C
25	B	C	C

ES 2 998 084 T3

Tabla 21]

Ejemplo	TNKS 1	TNKS 2	COLO-320 DM
26	C	B	C
27	A	B	C
28	A	B	B
29	B	B	B
30	B	B	B
31	B	B	C
32	C	C	C
33	C	C	C
34	C	C	B
35	C	C	C
36	C	C	C
37	C	C	C
38	C	C	B
39	C	C	C
40	C	C	C
41	C	B	B
42	C	B	B
43	A	A	C
44	B	B	B
45	A	A	B
46	A	A	B
47	C	B	C
48	C	B	B
49	C	B	C
50	B	B	C

[Tabla 22]

5

Ejemplo	TNKS 1	TNKS 2	COLO-320 DM
51	C	C	B
52	A	B	C
53	B	B	C
54	B	A	B
55	B	A	B
56	B	B	C
57	B	A	B
58	B	A	B
59	C	A	B
60	B	B	B
61	B	B	C
62	B	B	C
63	B	B	B
64	C	B	C
65	B	A	A
66	B	A	C
67	B	B	C
68	B	B	B
69	B	B	B
70	B	A	A
71	C	C	B
72	B	B	B
73	C	C	C
74	B	B	B
75	B	B	B

[Tabla 23]

Ejemplo	TNKS 1	TNKS 2	COLO-320 DM
76	C	B	B
77	B	B	A
78	B	A	B
79	B	B	C
80	B	B	A
81	B	A	B
82	B	B	C
83	B	B	B
84	B	B	C
85	B	A	B
86	A	A	B
87	A	A	B

5 Como se muestra en las Tablas 20 a 23, se confirmó que todos los compuestos preparados en los Ejemplos 1 a 87 tienen suficiente actividad inhibitoria de la tankirasa.

(Ejemplo de ensayo 3) Ensayo de inhibición de la polimerización de los microtúbulos

10 Uso de un kit de medición de la reacción de polimerización de los microtúbulos (Cytoskeleton Inc.; BK011P), se evaluó la actividad inhibitoria de la polimerización de microtúbulos del compuesto (compuesto de ensayo) preparado en cada uno de los Ejemplos sobre la base del protocolo estándar del kit. Se prepararon soluciones con concentraciones de 30 μM y 150 μM disolviendo el compuesto de ensayo en DMSO, y se usaron como soluciones de compuesto de ensayo (con concentraciones finales de 3 μM y 15 μM , respectivamente). Se utilizó DMSO como solución de control negativa, y vincristina (concentración final: 3 μM) como solución de control positiva.

15 5 μl de la solución del compuesto de ensayo o de cada solución de control, y 50 μl de una mezcla de reacción que contiene microtúbulos (1 x Tampón 1; 1 mM GTP; glicerol al 15 %; y tubulina con una concentración de 2 mg/ml) se añadieron a una placa de 96 pocillos (Corning Costar Company; #3686) se calentó a 37 °C y se midió el cambio de fluorescencia de la solución de reacción a lo largo de 1 hora. Una mayor intensidad de fluorescencia significa un mayor grado de progresión de la polimerización de los microtúbulos. A continuación se muestra la composición del Tampón 1 y las condiciones de medición de fluorescencia empleadas en el análisis.

<1 x Tampón 1 (pH 6,9)>

25 sal sequisódica de piperazina-N,N'-bis[ácido 2-etanosulfónico] 80 mM; cloruro de magnesio 2,0 mM; ácido etilenglicol-bis (β -amino-etil éter)N,N,N',N'-tetra-acético 0,5 mM; reportero fluorescente 10 μM

<Condiciones de medición de fluorescencia>

30 Longitud de onda de medición: 360 nm (longitud de onda de excitación) y 450 nm (longitud de onda de emisión)
Tiempo de medición: 60 min (1 ciclo/min)
Equipo usado: Lector de microplacas SpectraMax M2 (Molecular Devices Company)

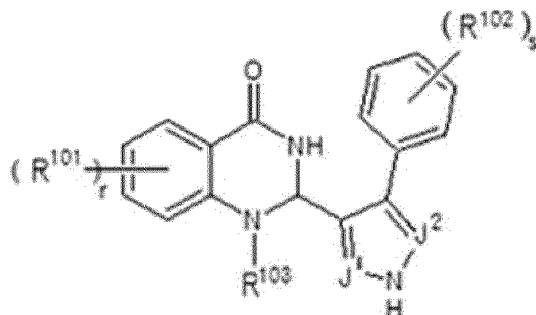
35 Las Figuras 1A y 1B muestran los resultados de la realización de un ensayo de inhibición de la polimerización de microtúbulos de los compuestos (racematos) preparados en los Ejemplos 65, 69 y 70 (la Figura 1A muestra los resultados del tratamiento a 3 μM y la Figura 1B muestra los resultados del tratamiento a 15 μM). En las figuras 1A y 1B, la abscisa representa un tiempo de reacción (minutos) y la ordenada representa una intensidad de fluorescencia. Las figuras 1A y 1B indican que tras mezclarse con la mezcla de reacción, los compuestos (racematos) preparados en los Ejemplos 65, 69 y 70, así como la vincristina, hasta ahora conocida como inhibidor de la polimerización de los microtúbulos, mostraron un aumento más lento de la intensidad de fluorescencia en comparación con el control de DMSO. Por tanto, se confirmó que los compuestos preparados en los Ejemplos 65, 69 y 70 tienen una elevada actividad inhibitoria de la polimerización de los microtúbulos.

45 **Aplicabilidad industrial**

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención puede proporcionar un compuesto novedoso que tiene una excelente actividad inhibitoria de la tankirasa y que es eficaz contra enfermedades relacionadas con la tankirasa y/o los microtúbulos; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un inhibidor de la proliferación celular, un inhibidor de la tankirasa, un inhibidor de los microtúbulos y una composición farmacéutica que tenga una excelente actividad inhibitoria de la tankirasa y/o actividad inhibitoria de los microtúbulos.

REIVINDICACIONES

1. Inhibidor de la proliferación celular que comprende como principio activo un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(1)

en donde J^1 y J^2 representan cada uno CH o N, con la condición de que J^1 y J^2 no sean simultáneamente CH;
r representa de 0 a 4;

10 cada R^{101} es igual o diferente cuando r es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, OR^{111} , o un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{112a})-R^{112b}$, donde R^{111} , R^{112a} y R^{112b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

15 cada R^{102} es igual o diferente cuando s es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , OR^{113} , un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{114a})-R^{114b}$, un grupo representado por la fórmula: $-NH-C(=O)-R^{115}$, un grupo representado por la fórmula: $-C(=O)-R^{116}$, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo nitro o un grupo ciano,

20 donde R^{113} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo arilaquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R^{114a} y R^{114b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,

R^{115} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula: $-NH-R^{121}$,

25 R^{116} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, OR^{122} , o un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{123a})-R^{123b}$,

R^{121} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^{122} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, y

30 R^{123a} y R^{123b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{123a} y R^{123b} están unidos entre sí para formar una amina cíclica;

R^{103} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} , o un grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-6} ; y

35 R^{101} y R^{103} están opcionalmente unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco a siete miembros cuando R^{101} está presente en la posición 8,

en donde el inhibidor de la proliferación celular es un inhibidor de la tankirasa y/o un inhibidor de los microtúbulos.

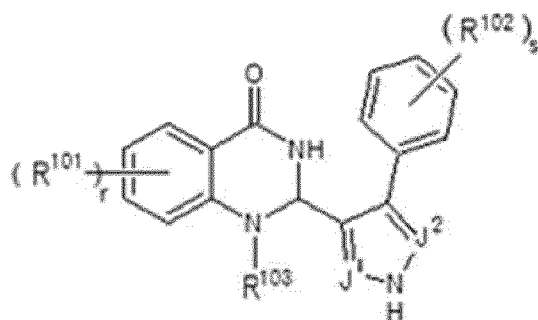
2. El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula (1), r es 0; o r es 1, R^{101} está presente en la posición 7 o en la posición 8, y R^{101} representa un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; o r es 1, R^{101} está presente en la posición 8 y R^{101} y R^{103} están unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco o seis miembros.

3. El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la fórmula (1), R^{103} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-3} ; o r es 1, R^{101} está presente en la posición 8 y R^{101} y R^{103} están unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco o seis miembros.

4. El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde en la fórmula (1), s es 0; o s es 1 y R^{102} representa un átomo de halógeno, OR^{113} en el que R^{113} es un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

5. El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde en la fórmula (1), J^1 y J^2 representan cada uno N.

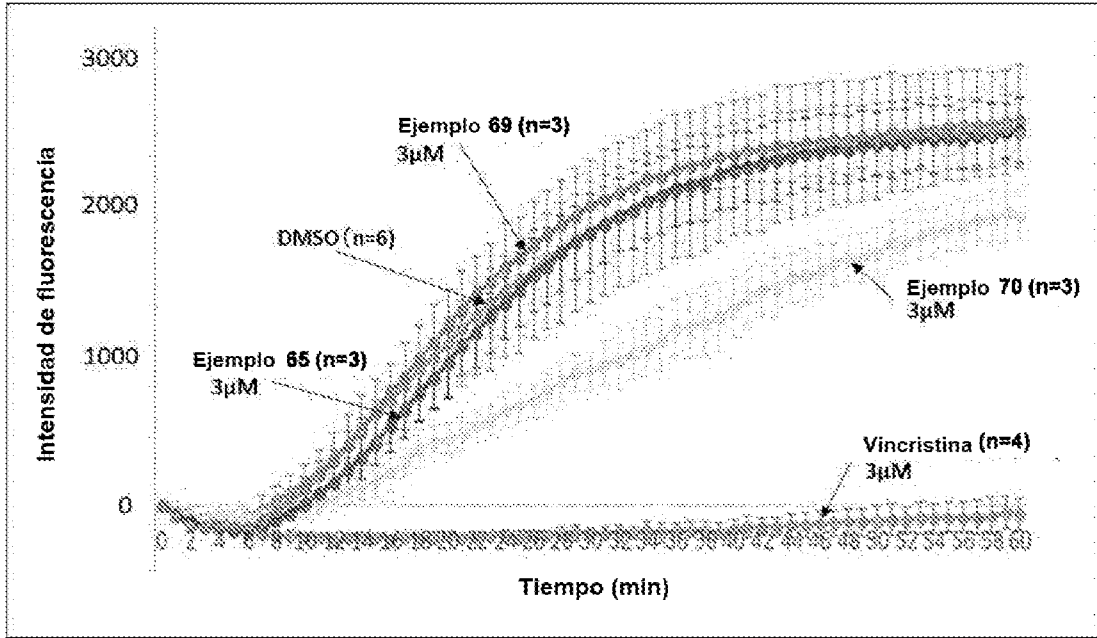
6. El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor de la proliferación celular es un inhibidor de la tankirasa.
7. El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el inhibidor de la proliferación celular es un inhibidor de los microtúbulos.
8. El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el inhibidor de la proliferación celular es una composición farmacéutica.
9. El inhibidor de la proliferación celular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en tumor maligno, infección por el virus del herpes simple, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica.
10. Un compuesto de la fórmula (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(1a)

- en donde J^1 y J^2 representan cada uno CH o N, con la condición de que J^1 y J^2 no sean simultáneamente CH; r representa de 0 a 4;
- 20 cada R^{101} es igual o diferente cuando r es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, OR^{111} , o un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{112a})-R^{112b}$, donde R^{111} , R^{112a} y R^{112b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;
- 25 s representa de 0 a 5;
- 30 cada R^{102} es igual o diferente cuando s es 2 o más, y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , OR^{113} , un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{114a})-R^{114b}$, un grupo representado por la fórmula: $-NH-C(=O)-R^{115}$, un grupo representado por la fórmula: $-C(=O)-R^{116}$, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo nitro o un grupo ciano,
- 35 donde R^{113} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo arilaquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,
- 40 R^{114a} y R^{114b} son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,
- R^{115} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula: $-NH-R^{121}$,
- R^{116} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, OR^{122} , o un grupo representado por la fórmula: $-N(R^{123a})-R^{123b}$,
- 45 R^{121} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,
- R^{122} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, y
- 50 R^{123a} y R^{123b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{123a} y R^{123b} están unidos entre sí para formar una amina cíclica;
- R^{103} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} , o un grupo cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-6} ; y
- R^{101} y R^{103} están opcionalmente unidos entre sí para formar un heteroanillo de cinco a siete miembros cuando R^{101} está presente en la posición 8,
- a excepción de los casos en los que J^1 representa CH, J^2 representa N, r es 0, R^{103} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R^{102} está presente en la posición p, y R^{102} es un grupo metoxi.
11. El compuesto de la fórmula (1a) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en tumor maligno, infección por el virus del herpes simple, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica.

[Figura 1A]



[Figura 1B]

