



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 416**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07821056 .4**

96 Fecha de presentación : **09.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2089394**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Derivados de pirrolo-pirazol sustituidos como inhibidores de quinasas.**

30 Prioridad: **11.10.2006 EP 06122136**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2011

73 Titular/es: **Nerviano Medical Sciences S.R.L.**
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano, MI, IT

72 Inventor/es: **Caruso, Michele;**
Beria, Italo;
Brasca, Maria Gabriella;
Ferguson, Ron y
Posteri, Helena

74 Agente: **Campello Estebaranz, Reyes**

ES 2 367 416 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolo-pirazol sustituidos como inhibidores de quinasas

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de pirrolo-pirazol sustituidos, que modulan la actividad de proteína-quinasas. Los compuestos de esta invención son por tanto útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad descontrolada de proteína-quinasas. La presente invención proporciona también métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos de tratamiento de enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

El uso de inhibidores mitóticos en la terapia del cáncer es una estrategia clínica ampliamente aceptada para el tratamiento de una amplia gama de cánceres humanos. Los taxanos (Paclitaxel y Docetaxel) y los Alcaloides de la Vinca (Vincristina y Vinblastina) actúan por estabilización o desestabilización de los microtúbulos con consecuencias catastróficas en las células que progresan por mitosis. Los mismos son agentes terapéuticos de primera línea para varios tipos de tumor y de segunda línea en los cánceres de ovario, mama, pulmón, vejiga y esófago (Taxanos) refractarios al cisplatino. Sin embargo, debido al papel de los microtúbulos en procesos tales como el movimiento celular, la fagocitosis y el transporte axonal, se observan frecuentemente con estos agentes ciertas toxicidades tales como la neuropatía periférica. La progresión por mitosis es un requerimiento de todas las células proliferantes y por consiguiente las terapias del cáncer que tienen dianas en la mitosis son generalmente aplicables a una extensa gama de tipos de tumor. Varias proteína-quinasas juegan papeles fundamentales en la orquestación del ciclo celular y algunas de ellas están sometidas ya a terapias direccionadas en el escenario oncológico, con inclusión de Cdk-2 y Aurora-A. La fidelidad de la mitosis es de importancia capital y existen varios "puntos de control" en las células normales que mantienen la integridad de los cromosomas durante el ciclo celular. Estos puntos de control desaparecen a menudo durante la transformación oncogénica y ello permite que las células del cáncer toleren la aneuploidía y la inestabilidad cromosómica. La inhibición de la mitosis en las células tumorales "con puntos de control comprometidos" debería tener consecuencias catastróficas dado que las células del cáncer intentan llevar adelante una mitosis aberrante.

La familia de las quinasas afines a Polo, que comprende 4 serina/treonina-quinasas (Plk-1-4), están implicadas predominantemente en la entrada en, la progresión a lo largo de, y la salida de la mitosis. Estas quinasas se caracterizan por tener un dominio de quinasa n-terminal y un dominio único, c-terminal, "Polo-Box". Este dominio es responsable del direccionamiento de la quinasa a diversas estructuras mitóticas (centrosomas, cinetócoros, polos del huso, cuerpo medio) y la regulación temporal y espacial de las Plks son importantes para la progresión normal por mitosis (revisado en van Vugt y Medema, *Oncogene* 2005, 24 (17): 2844-59; Barr et al, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004, 5(6):429-40; Dai y Cogswell, *Prog Cell Cycle Res.* 2003, 5:327-34; Glover et al, *Genes Dev.* 1998, 12(24):3777-87). El miembro más caracterizado de la familia es Plk-1 y su actividad ha estado implicada en varios procesos durante la mitosis que incluyen la transición G2/M por regulación de la actividad de Cdk-1 de maneras múltiples (activación de Cdc25c, translocación nuclear de la ciclina B, desactivación de Myt-1 y Wee-1) ((Inoue et al, *EMBO J.* 2005, 24(5):1057-67; van Vugt et al, *J Biol Chem.* 2004, 9(35):36841-54; Watanabe et al, *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004, 101(13):4419-24 2004; Nakajima et al, *J Biol Chem.* 2003, 278(28):25277-80; Toyoshima-Morimoto et al, *J Biol Chem.* 2002, 277(50):48884-8; Bartholomew et al, *Mol Cell Biol.*, 2001 21(15):4949-59; Qian et al, *Mol Biol Cell.* 2001, 12(6):1791-9; Roshak et al, *Cell Signal.* 2000, 12(6):405-11); la maduración y separación del centrosoma; la regulación de la cohesión de las ramas cromosómicas en la profase y la separación de las cromátidas hermanas en la transición metafase/anafase; la activación del Complejo Promotor de la Anafase para iniciar la salida de la mitosis; y la citoquinesis. Plk-1 se sobreexpresa en varias células tumorales que incluyen los carcinomas de mama, ovario, de pulmón no microcítico, colon, cabeza y cuello, endometrial y esofágico y su sobreexpresión está a menudo correlacionada con mal pronóstico.

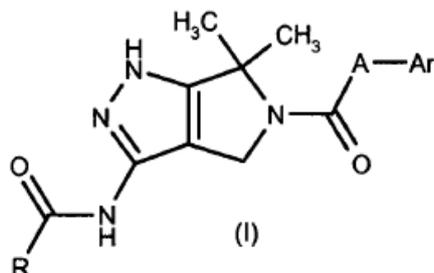
La disrupción de la función de Plk-1 por diversos medios en células tumorales (siRNA y ablación antisentido, proteínas dominantes negativas e inmunoempobrecimiento) da como resultado una mitosis aberrante seguida por catástrofe de la mitosis al tiempo que causa una parada del ciclo celular "mediada por puntos de control" en las células normales. Así pues, la atenuación farmacológica de la función de Plk-1 puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de varios cánceres diversos.

Sumario de la invención

Se conocen en la técnica varios compuestos heterocíclicos como inhibidores de proteína-quinasas para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas por ejemplo para el tratamiento del cáncer. Como ejemplo, se han descrito 2-carboxamido-pirazoles y 2-ureido-pirazoles, y derivados de los mismos, como inhibidores de proteína-quinasas en las solicitudes de patente internacional WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 y WO 02/70515 (Pfizer Italia Srl). Compuestos bicíclicos condensados que comprenden restos pirazol y que poseen actividad inhibidora de quinasas han sido descritos también en WO 00/69846, WO 02/12242, WO 03/28720 y W004/56827 (Pfizer Italia Srl).

Algunos compuestos específicos del documento WO 02/12242 arriba mencionado se excluyen de la presente fórmula general.

A pesar de estos avances, existe todavía necesidad de agentes eficaces para dicha enfermedad. Los autores de la presente invención han descubierto ahora que compuestos de fórmula (I), descrita más adelante, son inhibidores de quinasas y son útiles por tanto en terapia como agentes antitumorales y carecen, en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios, de los inconvenientes arriba mencionados asociados con los fármacos antitumorales disponibles actualmente. Se proporcionan compuestos de pirrolo-pirazol sustituidos representados por la fórmula general (I),



donde

R es hidrógeno un grupo sustituido adicionalmente de manera opcional, seleccionado de: alquilo C₁-C₆ saturado insaturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo y arilo; **A** es CH₂ o NH;

Ar es un arilo opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando A es CH₂ y Ar es fenilo, entonces R es distinto de 3-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 4-terc-butilfenilo, ciclopropilo 2-naftilo y

cuando A es CH₂ y Ar es tiofeno, entonces R es distinto de 3-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 4-terc-butilfenilo, ciclopropilo, 2-naftilo bencilo; e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona también métodos de síntesis de los derivados pirrolo-pirazol sustituidos de fórmula (I) preparados por un proceso constituido por transformaciones de síntesis estándar.

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con actividad descontrolada de proteína-quinasas, particularmente la familia PLK, la proteína-quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1 MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, la quinasa Weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, la familia de quinasas Cdk/ciclina, más particularmente PLK-1 y PLK-3, que comprende administrar a un mamífero que se encuentra en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto pirrolo-pirazol sustituido representado por la fórmula (I) como se ha definido arriba.

Un método preferido de la presente invención consiste en tratar una enfermedad causada por y/o asociada con actividad descontrolada de proteína-quinasas seleccionada del grupo constituido por cáncer, trastornos celulares proliferativos, infecciones virales, y trastornos autoinmunes y neurodegenerativos.

Otro método preferido de la presente invención consiste en tratar tipos específicos de cáncer que incluyen, pero sin carácter limitante: carcinomas tales como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, con inclusión de cáncer de pulmón microcítico, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata, y piel, con inclusión de carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfóide que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma distinto del Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, con inclusión de leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, con inclusión de fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, con inclusión de astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, con inclusión de melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Otro método preferido de la presente invención consiste en tratar trastornos específicos de la proliferación celular tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

Otro método preferido de la presente invención consiste en tratar infecciones virales, en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con HIV.

Adicionalmente, el método de la presente invención proporciona también inhibición de la angiogénesis tumoral y de las metástasis, así como el tratamiento del rechazo de los trasplantes de órganos y de la enfermedad de rechazo inverso.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, vehículo diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tales como régimen de terapia por radiación o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de las ciclooxigenasas (v.g. inhibidores COX-2), inhibidores de la metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasas, inhibidores de tirosina-quinasas, agentes anti-receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (v.g. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores del camino de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores cdk, agentes de fijación de tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y análogos.

Descripción detallada de la invención

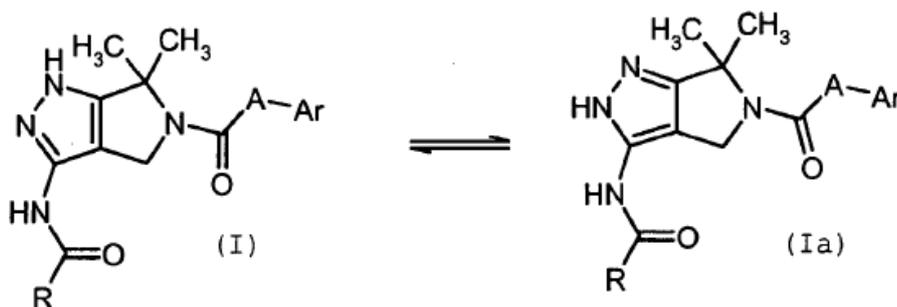
15 A no ser que se especifique otra cosa, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) per se, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que comprenda los mismos, la presente invención incluye N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

Los N-óxidos son compuestos de fórmula (I) en los cuales el nitrógeno y el oxígeno están unidos por un enlace coordinado.

20 Si está presente un centro quiral u otra forma de un centro de isomería en un compuesto de la presente invención, deben considerarse incluidas en esta invención todas las formas de dicho isómero isómeros, con inclusión de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos que contienen un centro quiral pueden utilizarse como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o bien la mezcla racémica puede separarse utilizando técnicas bien conocidas y puede utilizarse exclusivamente un enantiómero individual. En los casos en que los compuestos tienen enlaces dobles insaturados carbono-carbono, están dentro del alcance de esta invención tanto el isómero cis (Z) como el isómero trans (T).

En los casos en que los compuestos pueden existir en formas tautómeras, tales como los tautómeros ceto-enólicos, se contempla cada forma tautómera como incluida dentro de esta invención tanto si existe en equilibrio como si se encuentra predominantemente en una sola forma.

30 Además de lo anterior, como es conocido por los expertos en la técnica, el nitrógeno insustituido en el anillo de pirazol de los compuestos de fórmula (I) alcanza rápidamente el equilibrio en solución para formar una mezcla de tautómeros, como se representa a continuación:



en donde R, A y Ar son como se define arriba.

35 De acuerdo con ello, en la presente invención, en los casos en que se indica un solo tautómero para los compuestos de fórmula (I), el otro tautómero (Ia) está también dentro del alcance de la presente invención, a no ser que se indique específicamente lo contrario.

En la presente descripción, salvo que se especifique otra cosa, con el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", que comprende por consiguiente alquilo C₁-C₄, debe entenderse cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y análogos.

40 Con el término "cicloalquilo C₃-C₆", se sobreentiende, a no ser que se indique otra cosa, un anillo monocíclico de 3 a 6 miembros constituido totalmente por carbono, que puede contener uno más enlaces dobles pero no tiene un sistema de electrones π totalmente conjugado. Ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

Con el término "heterociclilo" (conocido también como "heterocicloalquilo") se sobreentiende un anillo carbocíclico saturado parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros en el que uno más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1, 3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfina y análogos.

Con el término "arilo" se sobreentiende un grupo carbocíclico heterocíclico con 1 a 2 restos en forma de anillo, condensados o unidos uno a otro por enlaces simples, en donde al menos uno de los anillos es aromático; en caso de estar presente, cualquier anillo heterocíclico aromático al que se hace referencia también como un grupo heteroarilo, comprende un anillo de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O o S. Ejemplos de grupos arilo de acuerdo con la invención son, por ejemplo, fenilo, bifenilo, α -o β -naftilo, dihidronaftilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo, y análogos.

De acuerdo con la presente invención, y a no ser que se indique otra cosa, el grupo R anterior puede estar sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicliilcarboniloxi, alquilidenaminoxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterocicliiloxycarbonilo, amino, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiamino carbonilo, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfon-ilamino, heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio-fosfonato y alquil-fosfonato. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido adicionalmente con uno más de los grupos mencionados anteriormente.

A este respecto, con el término halógeno se sobreentiende un átomo de flúor, cloro, bromo yodo.

Con el término alquenilo alquinilo se sobreentiende cualquiera de los grupos alquilo C₂-C₆ lineales o ramificados arriba mencionados que llevan adicionalmente un enlace doble o triple. Ejemplos no limitantes de grupos alquenilo alquinilo de la invención son, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo, y análogos.

Con el término alquilo alcoxi polifluorado se sobreentiende cualquiera de los grupos alquilo alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores que están sustituidos con más de un átomo de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y análogos.

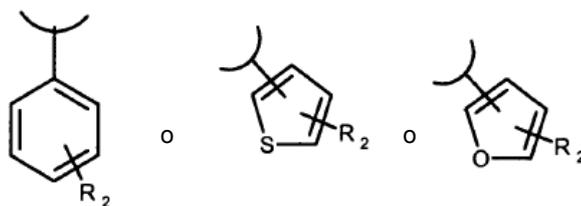
Con el término alcoxi, ariloxi, heterociclioxi y derivados de los mismos debe entenderse cualquiera de los grupos alquilo C₁-C₆, arilo heterocicliilo anteriores enlazados al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno (-O-).

Por todo lo que antecede, está claro para las personas expertas que cualquier grupo cuyo nombre sea un nombre compuesto tal como, por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterocicliilalquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, arilalquiloxi, arilcarboniloxi y análogos, debe sobreentenderse que está construido convencionalmente por las partes de las que se derivan los mismos. Como ejemplo, un grupo tal como heterocicliilalquiloxi es un grupo alcoxi, v.g. alquiloxi, en el cual el resto alquilo está sustituido adicionalmente por un grupo heterociclilo, y en donde el alquilo C₁-C₆ y el heterociclilo son como se ha definido arriba.

Salas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, v.g., los ácidos nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico. Preferiblemente, la sal de adición de ácido de los compuestos de la invención se selecciona entre la sal hidrocioruro mesilato.

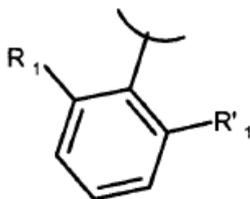
Salas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánicas u orgánicas, v.g. metales alcalinos o alcalino-térreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio magnesio, aminos acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y análogas.

Otra clase muy preferida de compuestos de fórmula (I) son compuestos en los cuales: R es un grupo seleccionado de:



en donde R_2 se selecciona de: alquilo C_1 - C_6 , halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alqueno, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, heterociclicarbonilo, alquilidenamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterociclicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, heterociclicarbonilo, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclicarbonilamino, alcoxycarbonilamino, hidroxiamino carbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclicarbonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclicarbonilamino, arilitio, alquilitio-fosfonato y alquil-fosfonato

Ar es un grupo de fórmula:



en donde R_1 y R'_1 son como se define arriba.

Compuestos específicos de la invención se enumeran a continuación (para el significado de los códigos, véase la sección de Ejemplos):

- N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxamida (A1-Z-B1);
- N-[6,6-dimetil-5-(fenilacetil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B2);
- N-(2,6-difluorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxamida (A1-Z-B3);
- N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzamida (A1-Z-B5);
- N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxamida (A2-Z-B1);
- N-{5-[(2,6-diclorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B7);
- N-{6,6-dimetil-5-[(2-nitrofenil)acetil]-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B9);
- N-{5-[(2-metoxifenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B15);
- N-{6,6-dimetil-5-[(2-metilfenilacetil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B27);
- N-{5-[(2-fluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B37);
- N-{5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzamida (A1-Z-B38);
- N-(6,6-dimetil-5-[[2-(trifluorometil)fenil]acetil]-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzamida (A1-Z-B42);
- N-{5-[(2-clorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B52);
- N-{5-[(2-yodofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B53);
- N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A2-Z-B5);
- ácido 4-(15-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)carbamoil)benzoico (A6-Z-B5);

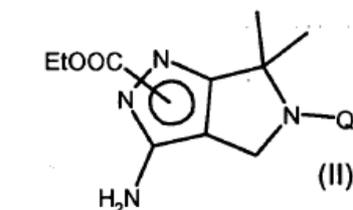
- N-(2,6-diclorofenil)-3-[(4-metoxibenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A24-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(dimetilamino)benzamida (A65-Z-B5);
 5 ácido 4-({5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}carbamoil)benzoico (A6-Z-B1);
 6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino] -N-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B60);
 N-(2,6-diisopropilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B73);
 10 N-(2,6-dimetilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B74);
 N-(2-metoxifenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B77);
 15 N-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B78);
 N-(2-isopropilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B80);
 20 N-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B85);
 N-(2-cloro-6-metilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B89);
 N-(2-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B92);
 25 6,6-dimetil-N-(2-metilfenil)-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B94);
 N-(2,6-dimetoxifenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B95);
 N-(2-terc-butilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B96);
 30 6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-N42-(metiltio)fenil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B102);
 ácido fórmico-N-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxamida (1:1) (A1-Z-B104);
 35 N-(2-etilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B106);
 6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-N-[2-(trifluorometil)fenil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B108);
 N-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilamino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B111);
 40 3-({5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}carbamoil)benzoato de metilo (A89-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-metoxibenzamida (A24-Z-B5);
 N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}tiofeno-2-carboxamida (A30-Z-B5);
 45 N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-(1-metilpiperidin-4-il)-tereftalamida (A72-Z-B5);
 N{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-[3-(dimetilamino)propil]-tereftalamida (A71-Z-B1);
 50 N-{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-(1-metilpiperidin-4-il)-tereftalamida (A72-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}tereftalamida (A75-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-hidroxitereftalamida (A76-Z-B1);
 N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-[[[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]amino]benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A77-Z-B1);
 55 N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A78-Z-B1);
 ácido 3-({5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}carbamoil)benzoico (A79-Z-B1);
 60 N-{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}isofetalamida (A80-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-(1-metilpiperidin-4-il)-isofetalamida (A81-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-hidroxiisofetalamida (A82-Z-B1);

N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[[3-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]amino]benzoi]amino]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]-pirazol-5(1H)-carboxamida (A83-Z-B1);
 3-[[3-(3-aminobenzoi]amino]-N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A84-Z-B1);
 5 3-[[4-(4-aminobenzoi]amino]-N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A85-Z-B1);
 [4-[[5-[[2,6-diclorofenil]carbamoil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il]carbamoil] fenil]fosfonato de dietilo (A91-Z-B1);
 N-(2-cianofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbonil]amino)-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida trifluoroacetato (A1-Z-B116);
 10 N-(2-bromo-6-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbonil] amino)-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida trifluoroacetato (A1-Z-B122).

La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por dos vías independientes: la vía A y la vía B.

La vía A comprende:

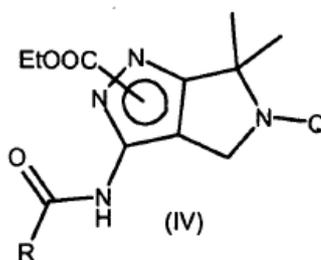
a) hacer reaccionar cualquiera de las dos formas regioisómeras de compuesto de fórmula (II)



en donde Q es un grupo protector adecuado, preferiblemente terc-butoxicarbonilo (t-boc), con un compuesto de fórmula (III)

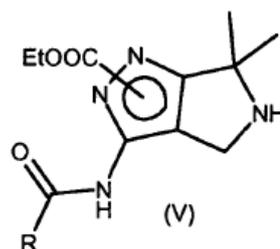


en donde R es como se define arriba e Y es un átomo de halógeno, a fin de obtener el compuesto de fórmula (IV)



en donde R y Q son como se define arriba;

b) desproteger el grupo amino del compuesto de fórmula (IV) a fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (V)



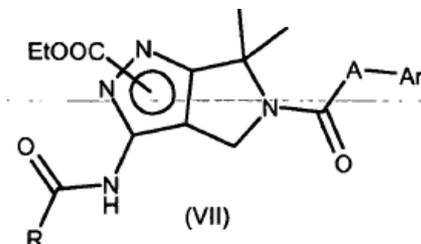
en donde R tiene los significados arriba indicados;

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con uno cualquiera de los pasos alternativos c.1), c.2), c.3):

- c.1) con un ácido de fórmula (VI),



en donde Ar es como se define arriba y A es CH₂, en presencia de un agente de condensación adecuado a fin de obtener un compuesto de fórmula (VII)



5

en donde R y Ar son como se define arriba y A es CH₂;

- c.2) con un isocianato de fórmula (VIII)
Ar-NCO (VIII)

en donde Ar es como se define arriba, a fin de obtener un compuesto de fórmula (VII) en donde R y Ar son como se define arriba y A es NH;

10

- c.3) con una amina de fórmula (IX)



en donde Ar es como se define arriba, en presencia de trifosgeno, dicarbonato de di-*terc*-butilo, o de un cloroforniato adecuado a fin de obtener un compuesto de fórmula (VII) en donde R y Ar son como se define arriba y A es NH;

15

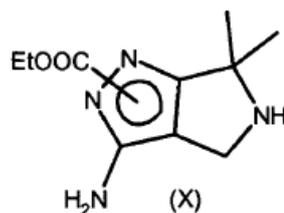
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) preparado de acuerdo con uno cualquiera de los pasos c.1) a c.3) en condiciones básicas, a fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (I) arriba definido; y, opcionalmente,

20

e) convertir los mismos en otros compuestos de fórmula (I) y/o en hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

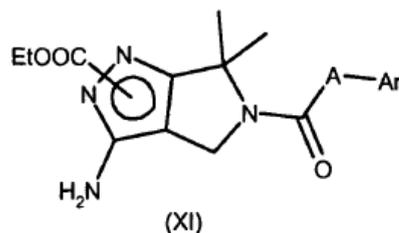
El paso B comprende:

f) retirar el grupo Q protector de amino del compuesto de fórmula (II) como se define arriba, a fin de obtener un compuesto de fórmula (X):



25

g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) de acuerdo con uno cualquiera de los pasos alternativos c.1), c.2), o c.3) para obtener un compuesto de fórmula (XI)



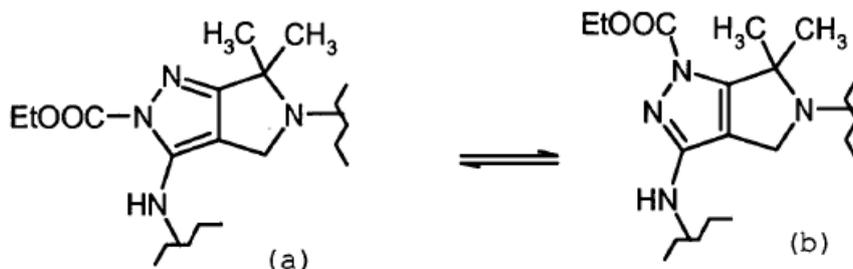
30

en donde Ar y A se definen anteriormente;

h) hacer reaccionar los compuestos de fórmula (XI) como se ha definido arriba, con compuestos de fórmula (III) como se ha definido arriba, a fin de obtener compuestos de fórmula (VII) como se ha definido arriba;

- i) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (VII) en condiciones básicas, a fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (I) como se ha definido arriba; y, opcionalmente,
 j) convertir los mismos en otros compuestos de fórmula (I), y/o en hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Debe indicarse que un compuesto de fórmula (II), (IV), (V), (VII), (X), y (XI) como se ha definido arriba puede encontrarse en una cualquiera de sus formas isómeras a o b:



Los dos isómeros de fórmula (a) y (b) pueden separarse convenientemente de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo en condiciones cromatográficas, y cada isómero así aislado puede tratarse subsiguientemente. En la alternativa, la mezcla de isómeros puede tratarse como tal en los pasos subsiguientes del proceso, sin proporcionar separación alguna. De hecho, dado que el grupo etoxicarbonilo que conduce a dos isómeros distintos se separa finalmente al final del proceso, está claro para la persona experta que los caminos anteriores pueden llevarse a cabo para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la invención. Preferiblemente, sin embargo, el proceso se lleva a cabo separando y aislando primeramente los dos isómeros de fórmula (a) y (b) de su mezcla, como se consigna en los ejemplos prácticos, y haciendo reaccionar subsiguientemente los mismos para dar los compuestos deseados.

El proceso anterior puede llevarse a cabo con métodos bien conocidos en la técnica.

Por todo lo que antecede, está claro para la persona experta en la técnica que si un compuesto de fórmula (I), preparado de acuerdo con el proceso anterior, se obtiene como una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros simples de fórmula (I), realizada de acuerdo con las técnicas convencionales, está todavía dentro del alcance de la presente invención. Análogamente, la conversión en el compuesto libre (I) de una sal correspondiente del mismo, de acuerdo con métodos bien conocidos, está dentro del alcance de la invención. De acuerdo con el paso (a) o (h) del proceso, el compuesto de fórmula (II) o (XI) se hace reaccionar con un derivado adecuado de fórmula (III) en la cual Y representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro bromo. Típicamente, el compuesto de fórmula (II) o (XI) se disuelve en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano análogos, y se añade una base adecuada tal como trietilamina, diisopropilamina, carbonato de sodio y análogos. Se añade luego el compuesto de fórmula (III) y la mezcla se agita durante un tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 80°C. Puede utilizarse opcionalmente un catalizador adecuado tal como dimetilaminopiridina.

De acuerdo con el paso (b) o (f) del proceso, el grupo amino protegido en la fórmula (IV) o (II) se desprotege en condiciones operativas bien conocidas, por ejemplo en condiciones ácidas en presencia de ácido trifluoroacético clorhídrico. El compuesto de fórmula (IV) o (II) se suspende así en un disolvente adecuado tal como diclorometano dioxano, y se trata con una solución concentrada del ácido seleccionado. Como alternativa, pueden emplearse ventajosamente soluciones comercialmente disponibles de cloruro de hidrógeno gaseoso disuelto en dioxano (HCl 4M). La mezcla se agita luego durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 40°C.

De acuerdo con el paso (c.1) del proceso, el compuesto de fórmula (V) o (X) se hace reaccionar con un derivado ácido de fórmula (VI). La condensación se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación adecuado tal como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU), y operando de acuerdo con métodos bien conocidos para la preparación de derivados carboxamido. De acuerdo con el paso (c.2) del proceso, el compuesto de fórmula (V) o (X) se hace reaccionar con un isocianato de fórmula (VIII). La reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano (THF) o en un hidrocarburo halogenado adecuado, preferiblemente diclorometano (DCM), durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 40°C.

De acuerdo con el paso (c.3) del proceso, el compuesto de fórmula (V) o (X) se hace reaccionar con una amina de fórmula (IX) en presencia de trifosgeno, dicarbonato de di-*tert*-butilo de un cloroformiato adecuado, por ejemplo cloroformiato de 4-nitrofenilo, a fin de obtener el derivado ureido correspondiente. La reacción se lleva a cabo en

tetrahidrofurano (THF) o en un hidrocarburo halogenado adecuado, preferiblemente diclorometano (DCM), y en presencia de una amina adecuada tal como diisopropiletilamina o trietilamina a una temperatura comprendida entre -20 y 150°C irradiando en caso necesario la reacción con microondas.

5 De acuerdo con el paso (d) o (i) del proceso, el compuesto de fórmula (VII) que se obtiene en uno cualquiera de los pasos (c.1) a (c.3) se hace reaccionar con una base adecuada, por ejemplo trietilamina, piperidina, N-metilpiperazina o NaOH, y en presencia de un disolvente adecuado tal como metanol o etanol a fin de obtener el compuesto deseado de fórmula (I). La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y 70°C.

10 Finalmente, de acuerdo con los pasos (e) o (j) del proceso, estos últimos compuestos (I) pueden convertirse opcionalmente en hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos trabajando de acuerdo con métodos convencionales o, alternativamente, pueden convertirse en compuestos adicionales de fórmula (I). Sólo como ejemplo no limitante, los compuestos de fórmula (I) que llevan una función carboxiéster pueden convertirse en una diversidad de derivados de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster en carboxamidas, carboxamidas N-sustituidas, carboxamidas N, N-disustituidas, ácidos carboxílicos, y análogos.

15 Las condiciones operativas son las conocidas generalmente en la técnica y pueden comprender, por ejemplo en la conversión de un grupo carboxiéster en un grupo carboxamida, la reacción con amoníaco hidróxido de amonio en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol inferior, dimetilformamida o mezclas de los mismos; preferiblemente, la reacción se lleva a cabo con hidróxido de amonio en una mezcla metanol/dimetilformamida, a 20 una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C. Condiciones operativas análogas se aplican en la preparación de carboxamidas N-sustituidas o N, N-disustituidas en las cuales se utiliza una amina primaria o secundaria adecuada en lugar de amoníaco hidróxido de amonio. Análogamente, los grupos carboxiéster pueden convertirse en derivados de ácido carboxílico trabajando en condiciones de hidrólisis básicas o 25 ácidas, ampliamente conocidas en la técnica y acoplarse luego con una amina primaria o secundaria adecuada en presencia de un agente de condensación para proporcionar los derivados carboxamido correspondientes. Como ejemplo adicional, los compuestos de fórmula (I) que llevan una función amino pueden convertirse fácilmente en los derivados carboxamido ureido correspondientes por reacción con cloruros de acilo adecuados o con ácidos adecuados en presencia de un agente de condensación o en el caso de los derivados ureido, con aminas adecuadas y trifosgeno como se ha descrito arriba en el paso (c.3).

30 Por todo lo que antecede, está claro para la persona experta en la técnica que de acuerdo con el paso (e) o (j) del proceso, cualquier compuesto de fórmula (I) que lleve un grupo funcional que pueda derivatizarse ulteriormente para dar otro grupo funcional, trabajando de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica que conducen así a otros compuestos de fórmula (I), debe sobreentenderse que está comprendido dentro del alcance de la presente invención.

35 De acuerdo con cualquier variante del proceso para preparación de los compuestos de fórmula (I), los materiales de partida y cualesquiera otras sustancias reaccionantes son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con métodos conocidos.

El material de partida de fórmula (II) se puede preparar como se describe en el documento WO 04/56827 arriba mencionado.

40 Los materiales de partida de fórmula (III) están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en WO 07/68619 (Nerviano Medical Sciences Srl).

Los materiales de partida de fórmula (VI), (VIII) y (IX) están disponibles comercialmente.

45 Como se apreciará fácilmente, si los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con el proceso arriba descrito se obtienen como una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros simples de fórmula (I), de acuerdo con técnicas convencionales, están dentro del alcance de la presente invención. Técnicas convencionales para la resolución de racematos incluyen, por ejemplo, cristalización fraccionada de derivados salinos diastereoisómeros o HPLC preparativa quiral.

50 Adicionalmente, está claro por lo anterior que un compuesto dado de fórmula (I) puede prepararse sea partiendo de la mezcla de los regioisómeros de fórmula (II) o, alternativamente, a partir de cada uno de los dos regioisómeros propiamente dichos.

55 Cuando se preparan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las variantes del proceso arriba mencionadas, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o los compuestos intermedios de los mismos y que podrían dar lugar a reacciones secundarias indeseables, tienen que protegerse adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Asimismo, la conversión de estos últimos en los compuestos libres desprotegidos puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Farmacología

Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteínas-quinasas y son por consiguiente útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación descontrolada de células tumorales.

- 5 En terapia, los mismos pueden utilizarse en el tratamiento de diversos tumores, tales como los consignados anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos proliferativos tales como psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con aterosclerosis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

La actividad inhibidora de los inhibidores supuestos de PLK-1 y la potencia de compuestos seleccionados se determinó por el ensayo que se describe más adelante.

Las formas breves y abreviaturas utilizadas en esta memoria tienen el significado siguiente:

Ci	Curie
DMSO	dimetilsulfóxido
KDa	kiloDalton
micro Ci	microCurie
mg	miligramo
microg	microgramo
ng	nanogramo
L	litro
mL	mililitro
microL	microlitro
M	M
mM	Milimolar
microM	micromolar
nM	nanomolar
Et	etilo

10

Clonación, expresión y purificación del dominio de la quinasa PLK1 recombinante.

El dominio de la quinasa PLK1 (correspondiente a los residuos 2-345 de la secuencia de longitud total, véase el número de acceso Swiss-Prot P53350) se amplificó por PCR a partir del gen de PLK1Humana de longitud total adquirido de ImaGenes como clon IRATp970A078D.

- 15 La amplificación se llevó a cabo utilizando el oligonucleótido directo:

**5'GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTATTCGAAAACCTGTATTTT
CAGGGCCCTAGTGCTGCAGTGACTGCAGGGAAG3' [SEQ ID NO: 1]**

y el oligonucleótido inverso:

**5'GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTCACTATTTATTGAGGACT
GTGAGGGGCTT -3' [SEQ ID NO: 2].**

- 20 Para los propósitos de clonación, los oligonucleótidos incluían sitios *attB* a fin de obtener un producto PCR flanqueado por *attB* adecuado para clonación utilizando la tecnología Gateway® (Invitrogen). Adicionalmente, para propósitos de purificación, el iniciador directo incluía un sitio de escisión TEV® (Amersham Biosciences). El producto PCR resultante se clonó en el plásmido pDONR221 y se transfirió luego en el vector de expresión de baculovirus pVL1393 (Invitrogen) modificado por Gateway®. Para propósitos de expresión y purificación, se añadió un marcador His en posición N-terminal al dominio de la quinasa PLK. La clonación se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos
25 descritos en el manual Gateway®.

- 30 Se generaron baculovirus por cotransfección de células de insecto Sf9 con el vector de expresión y el DNA viral utilizando el kit de transfección BaculoGold® (Pharming). El sobrenadante viral se recuperó después de 5 días y se sometió a 3 tandas de amplificación para aumentar el título viral. La proteína recombinante se produjo por infección de células de insecto High5. Después de 48 horas de infección, se recuperaron las células, se peletizaron y se congelaron a -80°C. Para purificación de la proteína recombinante, se descongeló el pelet, se resuspendió en tampón de lisis (PBS, NaCl 150 mM, CHAPS 0, 1%, DTT 20 mM, glicerol 10%, inhibidores de proteasas) y se lisó

por sonicación. El lisado se clarificó por centrifugación y se cargó en una columna de afinidad Nichel. Después de lavado concienzudo, la proteína recombinante se escindió y se eluyó por incubación con la proteasa TEV®.

Ensayo bioquímico para inhibidores de la actividad de la quinasa PLK-1

5 Se determinaron la actividad inhibidora de los inhibidores de quinasa supuestos y la potencia de los compuestos seleccionados utilizando un ensayo de trans-fosforilación. Los sustratos específicos de péptidos o proteínas son trans-fosforilados por su serina-treonina o tirosina-quinasa específica, en presencia de ATP marcado con ^{33}P - γ -ATP, y en presencia de sus propios tampón y cofactores óptimos.

Al final de la reacción de fosforilación, más del 98% del ATP frío y el ATP radiactivo es capturado por un exceso de la resina Dowex de intercambio iónico; la resina se deposita luego en el fondo de la placa de reacción por gravedad.

10 El sobrenadante, que contiene el sustrato fosforilado, se retira subsiguientemente y se transfiere a una placa de recuento, después de lo cual se evalúa por recuento β .

Reactivos/condiciones de ensayo

i. Preparación de la resina Dowex

15 Se pesan 500 g de resina húmeda (resina DOWEX de SIGMA, 1 x 8, mallas 200-400 preparada por encargo, 2, 5 kg) y se diluyen a 2 L en formiato de sodio 150 mM, pH 3, 00.

La resina se deja sedimentar (varias horas) y se desecha luego el sobrenadante.

20 Después de 3 lavados como anteriormente a lo largo de dos días, se deja sedimentar la resina, se desecha el sobrenadante y se añaden dos volúmenes de tampón de formiato de sodio 150 mM por volumen de pellet. Se mide luego el pH, que debe ser aproximadamente 3, 00. La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina de stock se guarda a 4°C antes de su utilización.

ii. Tampón de quinasa (KB)

El tampón de quinasa se componía de HEPES 50 mM de pH 7, 9 que contenía MnCl_2 10 mM, DTT 1 mM, NaVO_3 3 microM, BSA 0, 2 mg/ml, y β -glicerofosfato 10 mM.

iii. Condiciones de ensayo

25 El ensayo de quinasa se efectuó con una concentración final de enzima PLK-1 de 3 nM, en presencia de ATP 40 microM, ^{33}P - γ -ATP 3 nM y sustrato de alfa-caseína 85 microM, SIGMA, #C-3240.

Ensayo Dowex robotizado

- 30
- 1) 3 x mezcla de enzimas (realizada en tampón de quinasa 3X), 5 microL/pocillo
 - 2) 3 x sustrato y mezcla de ATP (realizada en ddH₂O), junto con ^{33}P - γ -ATP, 5 microL/pocillo
 - 3) 3 x compuestos de test (diluidos en ddH₂O -3% DMSO)-5 microL/pocillo

Dilución del compuesto y esquema del ensayo como se expone a continuación.

i. Dilución de los compuestos

Se distribuyeron soluciones stock 10 mM de los compuestos de test en 100% DMSO en placas de microtitulación de 96 pocillos con formato 12 x 8.

35 Para los estudios de % de inhibición, se preparan placas de dilución individuales a 1 mM, 100 microM y 10 microM en 100% de DMSO, y se diluye luego a una concentración 3X (30, 3 y 0, 3 microM) en ddH₂O, 3% DMSO. Se utiliza un Multimek 96 (Beckman) para las diluciones y el pipeteado de los compuestos en las placas de test.

Para la determinación de Cl_{50} , los compuestos se reciben como soluciones 1 mM, 100 DMSO, y se extienden en la primera columna de una placa de microtitulación (A1 a G1), 100 microL.

40 Se utiliza un Biomek 2000 (Beckman) para diluciones 1:3 seriadas en agua, 3% de DMSO, desde la columna A1 a A10 y para la totalidad de los 7 compuestos en la placa. En un experimento estándar, la concentración máxima de todos los compuestos es 30 microM, y se diluye luego en la mixtura de test final hasta 10 microM.

ii. Esquema del ensayo

45 Se preparan placas de 384 pocillos, con fondo en V (placas de test) con 5 microL de la dilución del compuesto (3X) y se disponen luego en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene un cabezal de pipeteado con 384 puntas para comienzo del ensayo más un cabezal de 96 puntas para dispensación de la resina) junto con

un depósito para la mezcla Enzyme (3X) y uno para la mezcla ATP (3X). Al comienzo de la operación, el robot aspira 5 microL de mezcla ATP, deja un espacio de aire en el interior de las puntas (3 microL y aspira 5 microL de la mezcla PLK1. La dispensación siguiente en las placas permite que la reacción de la quinasa se inicie después de 3 ciclos de mezclado, realizados por el propio robot.

- 5 En este momento, se restablece la concentración correcta para todos los reactivos.

El robot incuba las placas durante 60 minutos a la temperatura ambiente, y detiene luego la reacción por pipeteado de 70 microL de suspensión de resina Dowex en la mezcla de reacción. Se realizan inmediatamente 3 ciclos de mezclado después de la adición de la resina.

- 10 Se realiza otro ciclo de mezclado después de detenerse todas las placas, utilizando esta vez puntas normales: las placas se dejan luego reposar durante aproximadamente una hora a fin de maximizar la captura de ATP. En este momento, se transfieren 20 microL del sobrenadante a Optiplates 384 (Perkin-Elmer), con 70 microL de Microscint 40 (Perkin-Elmer); después de 5 min de agitación mediante sacudidas orbitales, se leen las placas en un contador de radiactividad Top Count de Perkin-Elmer.

iii. Análisis de los datos

- 15 Los datos se analizan por una versión personalizada internamente del paquete SW "Assay Explorer" que proporciona o bien el % de inhibición para los ensayos primarios, o ajustes sigmoidales de las curvas de diluciones al décuplo para determinación de CI_{50} , para las rutinas de ensayos secundarios/confirmación de acierto.

Ensayo bioquímico para los inhibidores de la actividad de la quinasa Aurora-2

El ensayo de inhibición in vitro de la quinasa se condujo del mismo modo que se describe para la enzima PLK-1.

- 20 i. Tampón de quinasa (KB) para Aurora-2

El tampón de quinasa se componía de HEPES 50 mM, pH 7, 0, $MnCl_2$ 10 mM, DTP 1 mM, $NaVO_3$ 3 microM, y BSA 0, 2 mg/ml.

ii. Condiciones de ensayo para Aurora-2 (concentraciones finales)

- 25 El ensayo de la quinasa se llevó a cabo con una concentración de enzima de 2, 5 nM, ATP 10 microM, ^{33}P - γ -ATP 1 nM, y sustrato 8 microM, compuesto de 4 repeticiones LRRWSLG.

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdk2/ciclinaA

- 30 Reacción de la quinasa: Se añadieron 1, 5 microM de sustrato de histona H1, ATP 25 microM (0, 2 microCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 30 ng de Cdk2/ciclinaA co-expresada en baculovirus, e inhibidor 10 microM en un volumen final de 100 microL de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7, 5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7, 5 mM) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. después de 10 min de incubación a 37°C, la reacción se paró con 20 microL de EDTA 120 mM.

Captura: Se transfirieron 100 microL de cada pocillo a placas MultiScreen, para permitir la fijación del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas se lavaron luego 3 veces con 150 microL/pocillo de PBS exento de Ca^{2+} y Mg^{2+} , y se filtraron por medio de un sistema de filtración MultiScreen.

Ensayo de proliferación de células in vitro

- 35 Se sembraron células A2780 de cáncer de ovario humano y células MCF7 de cáncer de mama humano (1250 células/pocillo) en placas blancas de 384 pocillos en medio completo (RPMI1640 o EMEM más 10% de suero bovino fetal) y se trataron con los compuestos disueltos en 0, 1% DMSO, 24 h después de la siembra. Las células se incubaron a 37°C y 5% de CO_2 , y después de 72 horas se procesaron las placas utilizando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

- 40 CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. El ATP se cuantifica utilizando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina que da como resultado generación de luz. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

- 45 Resumidamente, se añaden 25 microL/pocillo de solución de reactivo a cada uno de los pocillos y, después de 5 minutos de agitación mediante sacudidas se leen las microplacas por medio de un luminómetro. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

Dados los ensayos de inhibición anteriores, se encontró que los compuestos de fórmula (I) de la invención poseían una notable actividad inhibidora de PLK, típicamente con $CI_{50} < 0, 6$ microM. Véase, como ejemplo, la Tabla A siguiente que consigna los datos experimentales de algunos compuestos representativos de la invención de fórmula (I) testados en el ensayo bioquímico como inhibidores de PLK-1 y en el ensayo de proliferación de las células A2780

(CI_{50} microM) en comparación con el compuesto más próximo de la técnica anterior, descrito en el documento WO 02/12242 arriba mencionado, página 75, compuesto 1126.

Tabla A

Comp. N°	Código	PLK-1, CI_{50} (microM)) Ensayo Bioquímico	A2780, CI_{50} (microM) Ensayo de proliferación celular
Compuesto de Referencia	-	>4.2	2.66
44	A1-Z-B42	0.075	0.38
60	A1-Z-B56	0.052	0.071
178	A1-Z-B106	0.096	0.019
250	A84-Z-B1	0.030	0.119
251	A85-Z-B1	0.024	0.063
64	A8-Z-B1	0.230	0.209

- 5 Sorprendentemente, se encontró que la actividad inhibidora de PLK-1 de los compuestos de la presente invención era notablemente superior a la del compuesto de referencia.

Hasta ahora, los nuevos compuestos de la invención están dotados inesperadamente de una actividad inhibidora de PLK-1 significativamente mayor que la de los compuestos de la técnica anterior más próximos estructuralmente del documento WO 02/12242 arriba mencionado, y son por tanto particularmente ventajosos en terapia contra trastornos proliferativos asociados con una actividad alterada de las quinasas dependientes del ciclo celular, tales como cáncer.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como agentes simples o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tales como régimen de terapia de radiación o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de las ciclooxigenasas (v.g. inhibidores COX-2), inhibidores de las metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasas, inhibidores de tirosina-quinasas, agentes receptores anti-factores de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (v.g. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores del camino de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdks, agentes de fijación de tubulinas, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y análogos.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito más adelante y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando es inadecuada una formulación de combinación.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para administración a un mamífero, v.g., a humanos, se pueden administrar por las rutas usuales, y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, las condiciones del paciente y la ruta de administración. Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede estar comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mg por dosis, 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación, v.g., por vía oral, en forma de tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas de película, soluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, v.g. intramuscularmente, o por inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

- 35 La presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo un diluyente. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, v.g., lactosa,

5 dextrosa-sacarosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, v.g., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio calcio, y/o polietilenglicoles; agentes ligantes, v.g. almidones, goma arábica, gelatina-metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil-pirrolidona; agentes desintegrantes, v.g. almidón, ácido algínico, alginatos o almidón-glicolato de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, por medio de mezclado, granulación, fabricación de tabletas, recubrimiento con azúcar, o procesos de recubrimiento de película.

10 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, v.g., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

15 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, v.g., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, v.g., propilenglicol y, en caso deseado, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril, o preferiblemente las mismas pueden encontrarse en la forma de soluciones estériles, acuosas, isotónicas, salinas o pueden contener propilenglicol como vehículo.

20 Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, v.g., manteca de cacao, polietilenglicol, un agente tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán, o lecitina.

Con la finalidad de ilustrar mejor la presente invención, sin que ello constituya limitación alguna de la misma, se dan a continuación los ejemplos siguientes.

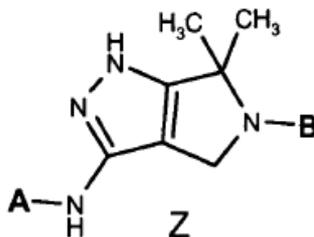
Ejemplos

25 Antes de describir la preparación sintética de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención, como se consigna en los ejemplos que siguen, debería prestarse atención al hecho de que todos los compuestos se identifican conveniente e inequívocamente por un sistema de codificación (véase la Tabla III siguiente), algunos de los cuales se enumeran e indican aquí de acuerdo con nombre químico, mientras que otros han sido enumerados con el sistema de codificación junto con sus datos ¹H-NMR y/o datos HPLC/masas (véase la Tabla IV siguiente).

30 Cada código, en particular, identifica un solo compuesto final específico de fórmula (I) y está constituido por 3 unidades A-Z-B.

Cada grupo específico A y B se representa y se numera consecutivamente en las Tablas I y II siguientes respectivamente.

Z hace referencia al núcleo central del resto divalente que está sustituido con grupos A y B:



35 Para facilidad de referencia, la totalidad de los grupos A y B de las Tablas I y II se han identificado con la fórmula química apropiada, indicando también su punto de fijación respectivo al resto de la molécula Z.

A este fin, simplemente como ejemplo, el código A1-Z-B4 de la Tabla III representa el compuesto de fórmula (I) que tiene el núcleo central Z sustituido con el grupo A1 y con el grupo B4, identificando así la estructura consignada a continuación:

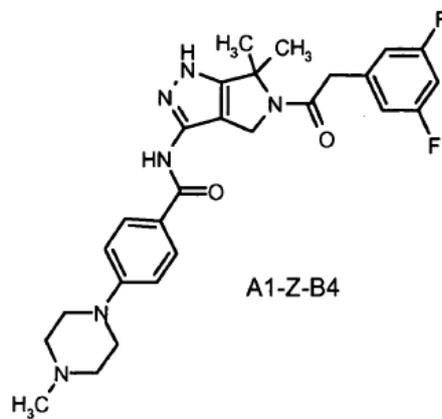


Tabla I

A	Código	A	Código	A	Código
	A1		A32		A63
	A2		A33		A64
	A3		A34		A65
	A4		A35		A66
	A5		A36		A67
	A6		A37		A68
	A7		A38		A69
	A8		A39		A70

(continuación)

A	Código	A	Código	A	Código
	A9		A40		A71
	A10		A41		A72
	A11		A42		A73
	A12		A43		A74
	A13		A44		A75
	A14		A45		A76
	A15		A46		A77
	A16		A47		A78
	A17		A48		A79
	A18		A49		A80
	A19		A50		A81
	A20		A51		A82
	A21		A52		A83

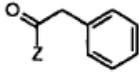
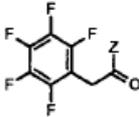
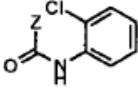
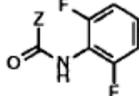
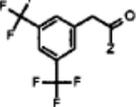
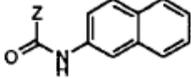
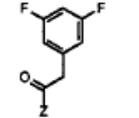
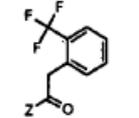
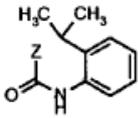
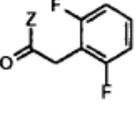
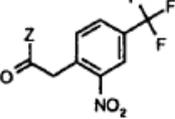
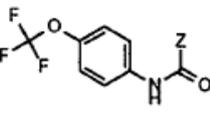
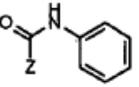
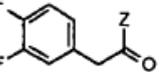
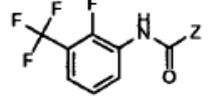
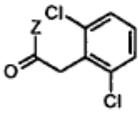
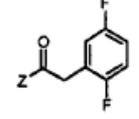
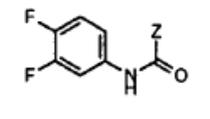
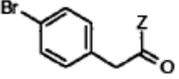
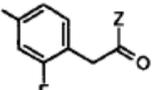
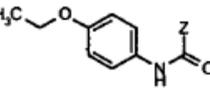
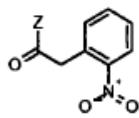
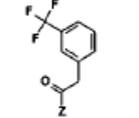
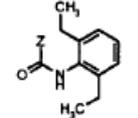
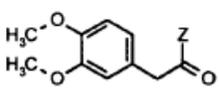
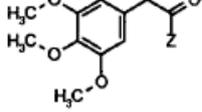
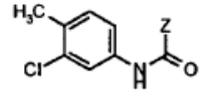
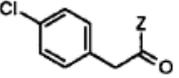
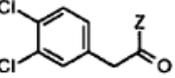
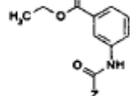
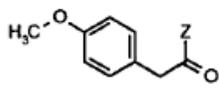
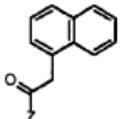
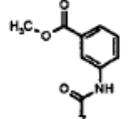
(continuación)

A	Código	A	Código	A	Código
	A22		A53		A84
	A23		A54		A85
	A24		A55		A86
	A25		A56		A87
	A26		A57		A88
	A27		A58		A89
	A28		A59		A90
	A29		A60		A91
	A30		A61		A92
	A31		A62		A93

Tabla II

B	Código	B	Código	B	Código
	B1		B39		B77

(continuación)

B	Código	B	Código	B	Código
	B2		B40		B78
	B3		B41		B79
	B4		B42		B80
	B5		B43		B81
	B6		B44		B82
	B7		B45		B83
	B8		B46		B84
	B9		B47		B85
	B10		B48		B86
	B11		B49		B87
	B12		B50		B88

(continuación)

B	Código	B	Código	B	Código
	B13		B51		B89
	B14		B52		B90
	B15		B53		B91
	B16		B54		B92
	B17		B55		B93
	B18		B56		B94
	B19		B57		B95
	B20		B58		B96
	B21		B59		B97
	B22		B60		B98
	B23		B61		B99

(continuación)

B	Código	B	Código	B	Código
	B24		B62		B100
	B25		B63		B101
	B26		B64		B102
	B27		B65		B103
	B28		B66		B104
	B29		B67		B105
	B30		B68		B106
	B31		B69		B107
	B32		B70		B108
	B33		B71		B109
	B34		B72		B110

(continuación)

B	Código	B	Código	B	Código
	B35		B73		B111
	B36		B74		B112
	B37		B75		B113
	B38		B76		B114
	B115		B116		B117
	B118		B119		B120
	B121		B122		B123
	B124		B125		B126
	B127		B128		

Como se ha dicho anteriormente, la Tabla III siguiente muestra todos los compuestos identificados conveniente e inequívocamente por un sistema de codificación.

Tabla III

N°	CÓDIGO	N°	CÓDIGO	N°	CÓDIGO
1	A1-Z-B1	32	A1-Z-B30	63	A7-Z-B1
2	A1-Z-B2	33	A1-Z-B31	64	A8-Z-B1
3	A1-Z-B3	34	A1-Z-B32	65	A9-Z-B1
4	A1-Z-B4	35	A1-Z-B33	66	A10-Z-B1
5	A1-Z-B5	36	A1-Z-B34	67	A11-Z-B1

(continuación)

N°	CÓDIGO	N°	CÓDIGO	N°	CÓDIGO
6	A2-Z-B1	37	A1-Z-B35	68	A12-Z-B1
7	A3-Z-B1	38	A1-Z-B36	69	A13-Z-B1
8	A1-Z-B6	39	A1-Z-B37	70	A14-Z-B1
9	A1-Z-B7	40	A1-Z-B38	71	A15-Z-B1
10	A1-Z-B8	41	A1-Z-B39	72	A16-Z-B1
11	A1-Z-B9	42	A1-Z-B40	73	A17-Z-B1
12	A1-Z-B10	43	A1-Z-B41	74	A18-Z-B1
13	A1-Z-B11	44	A1-Z-B42	75	A19-Z-B1
14	A1-Z-B12	45	A1-Z-B43	76	A20-Z-B1
15	A1-Z-B13	46	A1-Z-B44	77	A21-Z-B1
16	A1-Z-B14	47	A1-Z-B45	78	A22-Z-B1
17	A1-Z-B15	48	A1-Z-B46	79	A23-Z-B1
18	A1-Z-B16	49	A1-Z-B47	80	A24-Z-B1
19	A1-Z-B17	50	A1-Z-B48	81	A25-Z-B1
20	A1-Z-B18	51	A1-Z-B49	82	A26-Z-B1
21	A1-Z-B19	52	A1-Z-B50	83	A27-Z-B1
22	A1-Z-B20	53	A1-Z-B51	84	A28-Z-B1
23	A1-Z-B21	54	A1-Z-B52	85	A29-Z-B1
24	A1-Z-B22	55	A1-Z-B53	86	A30-Z-B1
25	A1-Z-B23	56	A1-Z-B54	87	A31-Z-B1
26	A1-Z-B24	57	A1-Z-B55	88	A32-Z-B1
27	A1-Z-B25	58	A4-Z-B1	89	A33-Z-B1
28	A1-Z-B26	59	A2-Z-B5	90	A34-Z-B1
29	A1-Z-B27	60	A1-Z-B56	91	A35-Z-B1
30	A1-Z-B28	61	A5-Z-B5	92	A36-Z-B1
31	A1-Z-B29	62	A6-Z-B5	93	A36-Z-B5
94	A37-Z-B5	125	A67-Z-B5	156	A1-Z-B84
95	A38-Z-B5	126	A68-Z-B5	157	A1-Z-B85
96	A39-Z-B5	127	A6-Z-B1	158	A1-Z-B86
97	A40-Z-B5	128	A69-Z-B5	159	A1-Z-B87
98	A41-Z-B5	129	A1-Z-B57	160	A1-Z-B88
99	A42-Z-B5	130	A1-Z-B58	161	A1-Z-B89
100	A43-Z-B5	131	A1-Z-B59	162	A1-Z-B90
101	A44-Z-B5	132	A1-Z-B60	163	A1-Z-B91
102	A45-Z-B5	133	A1-Z-B61	164	A1-Z-B92
103	A46-Z-B5	134	A1-Z-B62	165	A1-Z-B93
104	A47-Z-B5	135	A1-Z-B63	166	A1-Z-B94
105	A48-Z-B5	136	A1-Z-B64	167	A1-Z-895

(continuación)

N°	CÓDIGO	N°	CÓDIGO	N°	CÓDIGO
106	A4-Z-B5	137	A1-Z-B65	168	A1-Z-B96
107	A49-Z-B5	138	A1-Z-B66	169	A1-Z-B97
108	A50-Z-B5	139	A1-Z-B67	170	A1-Z-B98
109	A51-Z-B5	140	A1-Z-B68	171	A1-Z-B99
110	A52-Z-B5	141	A1-Z-B69	172	A1-Z-B100
111	A53-Z-B5	142	A1-Z-B70	173	A1-Z-B101
112	A54-Z-B5	143	A1-Z-B71	174	A1-Z-B102
113	A55-Z-B5	144	A1-Z-B72	175	A1-Z-B103
114	A56-Z-B5	145	A1-Z-B73	176	A1-Z-B104
115	A57-Z-B5	146	A1-Z-B74	177	A1-Z-B105
116	A58-Z-B5	147	A1-Z-B75	178	A1-Z-B106
117	A59-Z-B5	148	A1-Z-B76	179	A1-Z-B107
118	A60-Z-B5	149	A1-Z-B77	180	A1-Z-B108
119	A61-Z-B5	150	A1-Z-B78	181	A1-Z-B109
120	A62-Z-B5	151	A1-Z-B79	182	A1-Z-B110
121	A63-Z-B5	152	A1-Z-B80	183	A1-Z-B111
122	A64-Z-B5	153	A1-Z-B81	184	A1-Z-B112
123	A65-Z-B5	154	A1-Z-B82	185	A89-Z-B1
124	A66-Z-B5	155	A1-Z-B83	186	A90-Z-B1
187	A51-Z-B1	219	A22-Z-B5	251	A85-Z-B1
188	A52-Z-B1	220	A23-Z-B5	252	A86-Z-B1
189	A53-Z-B1	221	A24-Z-B5	253	A87-Z-B1
190	A55-Z-B1	222	A25-Z-B5	254	A88-Z-B1
191	A56-Z-B1	223	A26-Z-B5	255	A91-Z-B1
192	A57-Z-B1	224	A27-Z-B5	256	A74-Z-B1
193	A58-Z-B1	225	A28-Z-B5	257	A92-Z-B1
194	A59-Z-B1	226	A29-Z-B5	258	A93-Z-B1
195	A60-Z-B1	227	A30-Z-B5	259	A1-Z-B113
196	A61-Z-B1	228	A31-Z-B5	260	A1-Z-B114
197	A62-Z-B1	229	A32-Z-B5	261	A1-Z-B115
198	A63-Z-B1	230	A33-Z-B5	262	A1-Z-B116
199	A64-Z-B1	231	A34-Z-B5	263	A1-Z-B117
200	A66-Z-B1	232	A35-Z-B5	264	A1-Z-B118
201	A67-Z-B1	233	A71-Z-B5	265	A1-Z-B119
202	A68-Z-B1	234	A72-Z-B5	266	A1-Z-B120
203	A7-Z-B5	235	A71-Z-B1	267	A1-Z-B121
204	A8-Z-B5	236	A17-Z-B6	268	A1-Z-B122
205	A9-Z-B5	237	A17-Z-B2	269	A1-Z-B123

(continuación)

N°	CÓDIGO	N°	CÓDIGO	N°	CÓDIGO
206	A10-Z-B5	238	A72-Z-B1	270	A1-Z-B124
207	A11-Z-B5	239	A73-Z-B1	271	A1-Z-B125
208	A12-Z-B5	240	A96-Z-B1	272	A1-Z-B126
209	A13-Z-B5	241	A75-Z-B1	273	A1-Z-B127
210	A14-Z-B5	242	A76-Z-B1	274	A1-Z-B128
211	A15-Z-B5	243	A77-Z-B1	275	A94-Z-B1
212	A16-Z-B5	244	A78-Z-B1	276	A95-Z-B1
213	A70-Z-B5	245	A79-Z-B1		
214	A17-Z-B5	246	A80-Z-B1		
215	A18-Z-B5	247	A81-Z-B1		
216	A19-Z-B5	248	A82-Z-B1		
217	A20-Z-B5	249	A83-Z-B1		
218	A21-Z-B5	250	A84-Z-B1		

Ejemplo 1

Ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]pirazol-2,5-dicarboxílico 5-terc-butil-éster 2-etil-éster [Fórmula (IV), R = 4-(4-metil-piperazin)-fenilo].

- 5 A una solución de ácido 3-amino-6,6-dimetil-4H, 6H-pirrol[3,4-c]pirazol-2,5-dicarboxílico 5-terc-butil-éster, 2-etil-éster (2, 50 g, 7, 70 mmoles) preparado como se indica en WO 2004/056827, se añadieron N, N-diisopropiletilamina (14,6 mL, 33, 6 mmol) en dioxano anhidro (100 mL) y cloruro de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoílo (0, 24 g, 1, 00 mmoles). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 6 h. Se eliminó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con salmuera (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (acetona/DCM 80/20) proporcionando 2, 10 g (rendimiento 52%) del compuesto del título.

ESI MS: m/z 527 (MH⁺);

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10, 69 (s, 1H), 7, 76 (m, 2H), 7, 09 (m, 2H), 4, 55 (d, 2H, J, 9, 8 Hz), 4, 48 (q, 2H, J= 7, 1Hz), 3, 34 (m, 4H), 2, 52 (m, 4H), 2, 27 (s, 3H), 1, 64 (s, 3H), 1, 62 (s, 3H), 1, 47 (s, 9H), 1, 38 (t, 3H, J= 7, 1Hz).

Trabajando de manera análoga, se prepararon los compuestos siguientes:

Ácido 3-[2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-6,6-dimetil-4,6-dihidro-pirrol[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxílico 5-terc-butil-éster 1-etil-éster [Fórmula (IV), R = 2-[(2-metoxi-etil)(2,2,2-trifluoro-acetil)amino]-4-(4-metil-piperazin)-fenilo, Q = carboxietilo].

- 20 ESI MS: m/z 696 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1, 35 (t, J=7, 07 Hz, 3 H) 1, 42 -1, 45 (m, 9 H) 1, 71-1, 78(m, 6H)2, 23(s, 3H)2, 41-2, 48 (m, 4H)3, 16(s, 3H)3, m, 1H) 6, 98 -7, 04 (28-3, 35(m, 4 H) 3, 37 -3, 54 (m, 4 H) 4, 28 -4, 38 (m, 2 H) 4, 43 (q, J=6, 99 Hz, 2 H) 6, 92 -6, 94 (m, 1H) 7, 77(dd, J=8, 90, 3, 90 Hz, 1H) 11, 21 (s, 1H)

Ácido 6,6-Dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilamino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxílico 5-terc-butil-éster 1-etil-éster [Fórmula (IV), R = 2-nitro-4-(4-metil-piperazin)-fenilo, Q = carboxietilo].

ESI MS: m/z 696 (MH⁺);

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1, 35 (t, J=7, 13 Hz, 3 H) 1, 44 (s, 9 H) 1, 77 (s, 6 H) 2, 24 (s, 3 H) 2, 42 -2, 48 (m, 4H) 3, 34 -3, 39 (m, 4 H) 4, 40 (d, J=8, 66 Hz, 2 H) 4, 42 -4, 47 (m, 2 H) 7, 22 (dd, J=8, 90, 2, 19 Hz, 1H) 7, 41 -7, 43 (m, 1H) 7, 60 (d, J=8, 78 Hz, 1H) 11, 57 (s, 1H).

10 **Ácido 3-[2-(((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo-ilamino]-6,6-dimetil-4,6-dihidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxílico 5-terc-butil-éster 1-etil-éster [Fórmula (IV), R = 2-(((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)amino)-4-(4-metil-piperazin)-fenilo, Q = carboxietilo].**

ESI MS: m/z 710 (MH⁺).

Ejemplo 2

Ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster dihidrocloruro [Fórmula (V), R = 4-(4-metil-piperazin)-fenilo].

15 Una suspensión de ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2,5-dicarboxílico 5-terc-butil-éster, 2-etil-éster (1, 5 g, 2, 84 mmoles) en HCl 5 M en dioxano (20 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se trató con éter (30 mL). La suspensión se agitó durante 30 minutos y el disolvente orgánico se separó luego por filtración, obteniéndose 1, 27 g (rendimiento 90%) del compuesto del título como un sólido blanco.

20 ESI MS: m/z 427 (MH⁺);

¹HNM R (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11, 39 (s, 1H), 10, 68 (bs, 1H), 10, 22 (bs, 2H), 8, 00 (m, 2H), 7, 10 (m, 2H), 4, 51 (m, 2H), 4, 46 (q, 2H, J=7, 1Hz), 3,42-3, 35 (m, 8H), 2, 84 (m, 3H), 1, 80 (s, 6H), 1, 37 (t, 3H, J=7, 1Hz).

Trabajando de manera análoga, se prepararon los compuestos siguientes:

25 **Ácido 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster dihidrocloruro (fórmula X)].**

ESI MS: m/z 225 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9, 75 (s, 3H), 6, 77 (bs, 2H), 4, 38 (q, 2H, J=7, 1Hz), 4, 12 (t, 2H, J=5, 0 Hz), 1, 60 (s, 6H), 1, 33 (t, 3H, J=7, 1Hz).

30 **Ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-1-carboxílico etil-éster dihidrocloruro [Fórmula (V), R = 2-nitro-4-(4-metil-piperazin)-fenilo].**

ESI MS: m/z 472(MH⁺);

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1, 35 (t, J=7, 13 Hz, 3 H) 1, 79 (s, 6 H) 2, 83 (d, 7=4, 27 Hz, 3 H) 3, 07 -3, 19 (m, 2H) 3, 29 (t, J=12, 56 Hz, 2 H) 3,45 -3, 55 (m, 2 H) 4, 12 (d, J=13, 78 Hz, 2 H) 4, 41 -4, 43 (m, 2 H) 4, 45 (q, J=7, 07 Hz, 1H) 7, 31 (dd, J=8, 90, 2, 56 Hz, 1H) 7, 55 (d, J=2, 56 Hz, 1H) 7, 70 (d, J=8, 78 Hz, 1H) 10, 17 (br.s. , 1H) 10, 70 (br.s. , 1H) 11, 85 (s, 1H).

Ácido 3-[2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-1-carboxílico etil-éster dihidrocloruro [Fórmula (V), R = 2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin)-fenilo].

ESI MS: m/z 596 (MH⁺).

40 **Ácido 3-[2-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-1-carboxílico etil-éster dihidrocloruro [Fórmula (V), R = 2-(((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino)-4-(4-metil-piperazin)-fenilo].**

ESI MS: m/z 609 (MH⁺).

Ejemplo 3

45 **Ácido 5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII), R = 4-(4-metil-piperazin)-fenilo, Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].**

5 A una solución de ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster dihidrocloruro (0, 60 g, 1, 20 mmoles), N, N-diisopropiletilamina (0, 41 mL, 2, 40 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (100 mL), se añadió lentamente una solución de isocianato de 1, 3-diclorofenilo (0, 14 g, 0, 75 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (10 mL). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se eliminó luego el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (40 mL) y se lavó con agua (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a vacío, se suspendió el residuo en éter etílico (50 mL) y se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó por filtración, obteniéndose 0, 6 g (rendimiento 81%) del compuesto del título.

ESI MS: m/z 614 (MH⁺);

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10, 74 (s, 1H), 8, 30 (s, 1H), 7, 84 (m, 2H), 7, 52 (m, 2H), 7, 31 (m, 1H), 7, 15 (m, 2H), 4, 83 (s, 2H), 4, 49 (q, 2H, J, 7, 0 Hz), 3, 32 (m, 4H), 2, 53 (s, 3H), 250 (m, 4H), 1, 69 (s, 6H), 1, 40 (t, 3H, J, 7, 0 Hz).

Trabajando de manera análoga se prepararon los compuestos siguientes:

15 **Ácido 5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-1-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII) R = 2-nitro-4-(4-metil-piperazin)-fenilo, Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].**

ESI MS: m/z 659(MH⁺)

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1, 35 (t, J=7, 13 Hz, 3H), 1, 82 (s, 6H), 2, 22 (s, 3H), 2, 39-3,47 (m, 4H), 3, 33-3,40 (m, 4H), 4, 44 (q, J=7, 13 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 7, 21 (dd, J=8, 90 y 2, 56 Hz, 1H), 7, 28 (t, J=7, 98 Hz, 1H), 7, 41 (d, J=2, 56 Hz, 1H), 7, 48 (d, J=7, 98 Hz, 2H), 7, 62 (d, J=8, 90 Hz, 1H), 8, 24 (s, 1H), 11, 62 (s, 1H).

25 **Ácido 5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-3-[2-[(2-metoxi-metil)-(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-1-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII), Fórmula (IV), R = 2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin)-fenilo, Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].**

ESI MS: m/z 783 (MH⁺).

30 **Ácido 5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-3-[2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-1-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII), R = 2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin)-fenilo, Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].**

ESI MS: m/z 797 (MH⁺).

Ejemplo 4

35 **Ácido 5-[2-(2,6-difluoro-fenil)-acetil]-6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII), R = 4-(4-metil-piperazin)-fenilo, Ar = 2,6-difluorofenilo, A = CH₂].**

40 A una solución de ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster dihidrocloruro (0, 50 g, 1, 00 mmoles), N, N-diisopropiletilamina (0, 68 mL, 4, 00 mmoles), y ácido (2,6-difluorofenil)-acético (0, 26 g, 1, 50 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (30 mL), se añadió tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio (0, 48 g, 1, 50 mmoles). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (40 mL) y se lavó con agua (1 x 20 mL) y luego con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) para proporcionar 0, 40 g (rendimiento 69%) del compuesto del título.

ESI MS: m/z 581 (MH⁺);

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10, 72 (s, 1H), 7, 67 (s, 2H), 7, 37 (m, 1H), 7, 15-7, 05 (m, 4H), 4, 98 (s, 2H), 4, 48 (q, 2H, J=7, 1Hz), 3, 79 (s, 2H), 3, 32 (m, 4H), 2, 50 (m, 4H), 2, 26 (s, 3H), 1, 66 (s, 6H), 1, 38 (t, 3H, J, 7, 1Hz).

Ejemplo 5

Ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-2,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (2,6-difluoro-fenil)amida (Comp. 3, A1-Z-B3)

A una solución de trifosgeno (195 mg, 0,65 mmoles, 0,56 eq) en DCM (15 mL) se añadió una solución de ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster dihidrocloruro (0,60 g, 1,15 mmoles) en DCM (30 mL), seguido por N,N-diisopropiletilamina (760 microL, 4,31 mmoles, 3,75 eq). Después de 3 horas, se añadió una solución de 2,6-difluoro-fenilamina (0,22 g, 1,72 mmoles, 1,5 eq) y diisopropiletilamina (300 microL, 1,72 mmoles, 1,5 eq) en DCM (8 mL). La reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La solución se lavó con salmuera, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (16 mL), se trató con TEA (1,6 mL, 11,5 mmoles, 10 eq) y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente, se purificó el sólido por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95/5/0, 1). El sólido se trató con diisopropiléter y se filtró para proporcionar 0,37 g del compuesto del título con 64% de rendimiento.

ESI MS: m/z 510 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,41 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,68 (s, 6H).

Ejemplo 6

15 **Ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-2,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (2,6-dicloro-fenil)-amida (Comp. 1, A1-Z-B1)**

Se disolvió ácido 5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster (0,6 g, 0,97 mmoles) en metanol (20 mL), se trató con TEA (0,67 mL, 4,85 mmoles, 5 eq) y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente, se trató el sólido con dietil-éter y se filtró para proporcionar 0,28 g (rendimiento 76%) del compuesto del título.

ESI MS: m/z 542 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,42 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (s, 6H).

Trabajando de manera análoga, se prepararon los compuestos siguientes:

N°	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
2	A1-Z-B2	473	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.39 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).
4	A1-Z-B4	509	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.39 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.12-6.93 (m, 5H), 4.77 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).
5	A1-Z-B5	509	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.40 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).
6	A2-Z-B1	542	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.48 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).
7	A3-Z-B1	536	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.44 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 1.67 (s, 6H).
8	A1-Z-B6	474	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.40 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).
9	A1-Z-B7	541	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.43 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.00 (bs, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).
58	A4-Z-B1	512	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.47 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98-7.60 (m, 4H), 7.49 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 1.70 (s, 6H).
59	A2-Z-B5	509	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.49 (bs, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).

(continuación)

N°	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
60	A1-Z-B56	479	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.40 (bs, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).
61	A5-Z-B5	469	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.55 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 4H) 7.36 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.67 (s, 6H).
104	A47-Z-B5	429	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.89 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.86 (m, 1H) 7.57 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.67 (s, 6H).
106	A4-Z-B5	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.48 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.85-7.60 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.67 (s, 6H).
185	A89-Z-B1	502	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (s, 6 H) 3.90 (s, 3 H) 4.74 (s, 2 H) 7.28 (dd, J=8.41, 7.80 Hz, 1 H) 7.47 - 7.51 (m, 2 H) 7.68 (t, J=7.56 Hz, 1 H) 8.07 - 8.20 (m, 1 H) 8.29 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 8.60 - 8.63 (m, 1 H) 11.19 (br. s., 1 H) 12.53 (br. s., 1 H)
186	A90-Z-B1	502	(40 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69 (s, 6 H) 3.90 (s, 3 H) 4.74 (br. s., 2 H) 7.29 (dd, J=8.41, 7.80 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.05 Hz, 2 H) 7.99 - 8.27 (m, 5 H) 11.13 (s, 1 H) 12.54 (br. s., 1 H)
236	A17-Z-B6	376	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.49 (bs, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 1.73 (s, 6H).
237	A17-Z-B2	375	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.48 (bs, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.71 (s, 6H).
239	A73-Z-B1	480	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.54 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 1.70 (s, 6H).
241	A75-Z-B1	487	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (s, 6 H) 4.74 (br. s., 2 H) 7.28 (dd, J=8.35, 7.87 Hz, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 3 H) 7.92 - 8.19 (m, 6 H) 11.02 (br. s., 1 H) 12.51 (br. s., 1 H)
244	A78-Z-B1	522	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.53 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.23 (m, 2H) 8.16 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.49 (m, 2H) 7.28 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).
249	A83-Z-B1	584	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.50 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.15 (bs. s., 1H), 7.66-7.77 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 1H) 7.26-7.34 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.25-3.43 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.42-2.62 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.75-1.97 (m, 2H), 1.69 (s, 6H).
250	A84-Z-B1	459	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.66 (s, 6 H) 4.68 (s, 2 H) 5.26 (br. s., 2 H) 6.69 - 6.77 (m, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 3 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 2 H) 8.10 (br. s., 1 H) 10.59 (br. s., 1 H) 12.41 (br. s., 1 H)
251	A85-Z-B1	459	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.66 (br. s., 6 H) 4.68 (br. s., 2H) 5.72 (bs. s., 2H), 6.51-6.64 (m, 2H), 7.27 (t, J=8.05 Hz, 1H) 7.48 (d, J=7.80 Hz, 2 H), 7.65-7.81 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 12.33 (s, 1H),
253	A87-Z-B1	507	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (s, 6 H) 4.74 (s, 2 H) 7.24 - 7.31 (m, 1H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.71 - 7.79 (m, 1 H) 8.15 (br. s., 1 H) 8.44 (d, J=7.19 Hz, 1 H) 8.82 (d, J=7.56 Hz, 1 H) 11.34 (s, 1 H) 12.58 (s, 1 H)

(continuación)

N°	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
255	A91-Z-B1	580	-
259	A1-Z-B113	546	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.68 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.87 (s, 3 H) 3.00 - 3.22 (m, 4 H) 3.53 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 4.06 (d, J=10.24 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.09 (d, J=8.90 Hz, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.90 Hz, 2 H) 9.70 (br. s., 1 H) 10.67 (s, 1 H) 12.43 (br. s., 1 H)
260	A1-Z-B114	480	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.70 (s, 6 H) 2.87 (s, 3 H) 3.01 - 3.20 (m, 4 H) 3.53 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 4.06 (d, J=12.56 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 7.06 - 7.11 (m, 2 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 2 H) 7.97 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 9.69 (br. s., 1 H) 10.64 (s, 1 H)
261	A1-Z-B115	493	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.67 (s, 6 H) 2.09 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.01-3.22 (m, 4 H) 3.54 (d, J=11.10 Hz, 2 H) 4.06 (d, J=11.95 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 7.09 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.90 Hz, 2 H) 9.69 (br. s., 1 H) 10.65 (s, 1 H)
262	A1-Z-B116	499	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.70 (s, 6 H) 2.87 (s, 3 H) 3.01 - 3.21 (m, 4 H) 3.49 - 3.56 (m, 2 H) 4.06 (d, J=11.95 Hz, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 7.08 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.52 (d, J=7.56 Hz, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 1 H) 7.73 (dd, J=7.80, 1.34 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.68 (br. s., 1 H) 10.68 (s, 1 H)
263	A1-Z-B117	480	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.70 (s, 6 H) 2.87 (s, 3 H) 3.00 - 3.22 (m, 4 H) 3.53 (d, J=10.61 Hz, 2 H) 4.06 (d, J=13.17 Hz, 2 H) 4.66 (s, 2 H) 6.71 (dd, J=3.05, 2.07 Hz, 1 H) 6.75 - 6.79 (m, 2 H) 7.05 - 7.12 (m, 2 H) 7.98 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 9.37 (s, 1 H) 9.69 (br. s., 1 H) 10.66 (s, 1 H).
264	A1-Z-B118	543	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.71 (s, 6 H) 2.87 (s, 3 H) 2.99 - 3.27 (m, 4 H) 3.50-3.55 (m, 2 H) 4.06 (d, J=13.17 Hz, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 7.05- 7.10 (m, 2 H) 7.77 (s, 2 H) 7.97 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 9.03 (s, 1 H) 9.69 (br. s., 1 H) 10.69 (s, 1 H).
265	A1-Z-B119	568	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.69 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.88 (b.s., 3H), 3.00-3.25 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.06 (d, J=13.29 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 7.25 (d, J=6.83 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.93 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.02 Hz, 2H), 9.70 (b.s., 1H), 10.65 (s, 1H).
266	A1-Z-B120	509	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.72 (s, 6H), 2.88 (b.s., 3H), 3.04-3.21 (m, 4H), 3.49-3.60 (m, 2H), 4.07 (d, J=7.32 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.41 (dd, J=7.99 and 4.69 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.02 Hz, 2H), 8.13 (dd, J=4.69 and 1.83 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=7.99 and 1.83 Hz, 1H), 9.68 (b.s., 1H), 10.71 (s, 1H).
267	A1-Z-B121	526	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.68 (s, 6H), 2.88 (b.s., 3H), 2.97-3.21 (m, 4H), 3.48-3.68 (m, 2H), 3.99-4.16 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.09 (d, J=9.02 Hz, 2H), 7.20-7.41 (m, 3H), 7.97 (d, J=8.01 Hz, 2H), 9.72 (b.s., 1H), 10.66 (s, 1H).
268	A1-Z-B122	571	(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.68 (s, 6H), 2.88 (b.s., 3H), 2.98-3.24 (m, 4H), 3.47-3.61 (m, 2H), 3.99-4.13 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.05-7.14 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.93-8.03 (m, 3H), 9.70 (b.s., 1H), 10.66 (s, 1H).
275	A94-Z-B1	587	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.67 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.41 - 2.46 (m, 4 H) 3.30 - 3.38 (m, 4 H) 4.65 (br. s., 2 H) 7.21 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 2 H) 7.60 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 8.15 (br. s., 1 H) 11.01 (br. s., 1 H) 12.44 (s, 1 H)

(continuación)

N°	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
240	A95-Z-B1	615	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (br. s., 6 H) 2.22 (s, 3 H) 2.40 - 2.45 (m, 4 H) 3.25-3.28 (m, 4H) 3.29 (s, 3 H) 3.32 (br. s., 6 H) 3.53 (t, J=5.30 Hz, 2 H) 4.63 (br. s., 2 H) 6.08 (s, 1 H) 6.20 (br. s., 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 2 H) 10.20 (br. s., 1 H)

Ejemplo 7

Ácido 3-amino-5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (XI)], Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].

- 5 A una solución de ácido 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster dihidrocloruro (4, 0 g, 15, 30 mmoles) y N, N-diisopropiltilamina (10, 6 mL, 61, 00 mmoles) en THF seco (50 mL) enfriada a 0°C, se añadió lentamente una solución de isocianato de 1, 3-diclorofenilo (3, 16 g, 16, 80 mmoles) en THF seco (10 mL). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, se separó luego el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (100 mL) y se lavó con solución acuosa 0, 1 N de ácido clorhídrico (1 x 20 mL) y con salmuera (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a vacío, se suspendió el residuo en éter etílico (50 mL) y se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó por filtración, obteniéndose 4, 5 g (rendimiento 71%) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI MS: m/z 412 (MH⁺);

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7, 99 (s, 1H), 7, 52 (m, 2H), 7, 31 (m, 1H), 6,61 (bs, 2H), 4, 39 (s, 2H), 4, 37 (q, 2H, J = 7, 0 Hz), 1, 62 (s, 6H), 1, 35 (t, 3H, J = 7, 0 Hz).

Ejemplo 8

Ácido 3-amino-5-[2-(2,6-difluoro-fenil)-acetil]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (XI)], Ar = 2,6-difluorofenilo, A = CH₂].

- 20 A una solución de ácido 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster dihidrocloruro (4, 5 g, 17, 20 mmoles), N, N-diisopropiltilamina (12, 00 mL, 68, 80 mmoles) y ácido (2,6-difluoro-fenil)-acético (4, 45 g, 28, 50 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (30 mL) enfriada en un baño de hielo, se añadió tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio (9, 15 g, 28, 50 mmoles). Al final de la adición, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (40 mL) y se lavó con agua (1 x 50 mL), solución acuosa 0, 1 N de ácido clorhídrico (1 x 50 mL), solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (1 x 50 mL) y finalmente con salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a vacío y el residuo se suspendió en éter etílico (50 mL) y se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó por filtración, obteniéndose 4, 5 g (rendimiento 69%) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI MS: m/z 379 (MH⁺);

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7, 36 (m, 1H), 7, 07 (m, 2H), 6,63 (s, 2H), 4, 53 (s, 2H), 4, 36 (q, 2H, J = 7, 2 Hz), 3, 72 (s, 2H), 1, 59 (s, 6H), 1, 33 (t, 3H, J = 7, 2 Hz).

Ejemplo 9

Ácido 5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-3-[2-trifluorometil-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII)], R = 2-trifluorofenilo, Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].

- 35 A una solución de ácido 3-amino-5-(2,6-diclorofenilcarbamoil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazolo-2-carboxílico etil-éster (0, 20 g, 0, 53 mmoles), N, N-diisopropiltilamina (0, 40 mL, 2, 30 mmoles) en THF anhidro (20 mL), se añadió cloruro de 2-trifluorometil-benzoilo (0, 88 mL, 0, 60 mmoles). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 6 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía flash, proporcionando 0, 22 g (rendimiento 71%) del compuesto del título.

- 40 ESI MS: m/z 584 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11, 03 (s, 1H), 8, 20 (s, 1H), 7, 95-7, 60 (m, 4H), 7, 47 (m, 2H), 7, 31 (m, 1H), 4, 73 (s, 2H), 4, 47 (q, 2H, J = 7, 1Hz), 1, 70 (s, 6H), 1, 35 (t, 3H, J = 7, 1Hz).

Trabajando de manera análoga se prepararon los compuestos siguientes:

Ácido 5-[2-(2,6-difluoro-fenil)-acetil]-6,6-dimetil-3-(2-trifluorometilbenzoilamino)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII), R = 2-trifluorofenilo, Ar = 2,6-difluorofenilo, A = CH₂].

ESI MS: m/z 551 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11, 05 (s, 1H), 7, 80-7, 60 (m, 4H), 7, 36 (m, 1H), 7, 10 (m, 2H), 4, 46 (q, 2H, J= 7, 1Hz), 4, 84 (s, 2H), 3, 74 (s, 2H), 1, 65 (s, 6H), 1, 36 (t, 3H, J, 7, 1Hz).

Ácido 5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-3-(4-metoxicarbonil-benzoilamino)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII), R = 4-metoxicarbonilfenilo, Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].

ESI MS: m/z 574 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10, 97 (s, 1H), 8, 29 (s, 1H), 8, 18 (m, 2H), 8, 06 (m, 2H), 7, 50 (m, 2H), 7, 30 (m, 1H), 4, 81 (s, 2H), 4, 48 (q, 2H, J= 7,1Hz), 3, 91 (s, 3H), 1, 69 (s, 6H), 1, 38 (t, 3H, J= 7, 1Hz).

Ácido 3-(4-nitro-benzoilamino)-5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII), R = 4-nitrofenilo, Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].

ESI MS: m/z 561 (MH⁺) 731.

Ácido 3-(3-nitro-4-fluoro-benzoilamino)-5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII), R = 3-nitro, 4-fluorofenilo, Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].

ESI MS: m/z 579 (MH⁺).

Ejemplo 10

Ácido-N-[5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol-3-il]-tereftalámico (Comp. 127, A6-Z-B1)

A una solución de ácido 5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-3-(4-metoxicarbonil-benzoilamino)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster (0, 4 g, 0, 74 mmoles) en metanol (5 mL) se añadió solución acuosa 2N de NaOH (1, 00 mL, 2, 00 mmoles) y se calentó a 70 °C. Después de 4 horas de agitación, se añadió agua (20 mL) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 20 mL). La fase acuosa se acidificó con solución 1N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando 0, 33 g (rendimiento 91%) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI MS: m/z 488 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,4-12, 4 (bs, 2H), 11, 09 (s, 1H), 8, 13 (bs, 1H), 8, 11-8, 03 (m, 4H), 7, 49 (m, 2H), 7, 28 (m, 1H), 4, 73 (s, 2H), 1, 68 (s, 6H).

Trabajando de manera análoga se prepararon los compuestos siguientes:

N°	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
62	A6-Z-B5	455	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 813, 50-12, 00 (bs, 1H), 11, 14 (s, 1H), 8, 11 (m, 2H), 8, 03 (m, 2H), 7, 35 (m, 1H), 7, 07 (m, 2H), 4, 88 (s, 2H), 3, 76 (s, 2H), 1, 67 (s, 6H).
245	A79-Z-B1	488	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1, 70 (s, 6 H) 4, 74 (s, 2 H) 7, 26 -7, 33 (m, 1H) 7, 48 -7, 53 (m, 2 H) 7, 67 (t, J=7, 80 Hz, 1H) 8, 12 -8, 17 (m, 2 H) 8, 26 (d, J=7, 80 Hz, 1H) 8, 60 (t, J, 1, 52 Hz, 1H) 11, 14 (s, 1H) 12, 66 (br.s. , 1H)
256	A74-Z-B1	524	

Ejemplo 11

N-[5-(2,6-Dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol-3-il]-N'-(1-metilpiperidin-4-il)-tereftalamida (Comp. 238, A 72-Z-B1)

A una solución de ácido N-[5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol-3-il]-tereftalámico (0, 11 g, 0, 22 mmoles), N, N-diisopropiletilamina (0, 12 mL, 0, 66 mmoles) y 1-metil-piperidin-4-ilamina

(0, 04 g, 0, 34 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (20 mL), se añadió tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-, N, N, N', N'-tetrametiluronio (0, 11 g; 0, 34 mmoles). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (40 mL) y se lavó con agua (1 × 20 mL) y luego con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1 × 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 90/10/1) para proporcionar 0, 07 g (rendimiento 55%) del compuesto del título.

ESI MS: m/z 584 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12, 53 (s, 1H), 11, 04 (s, 1H), 8, 38 (d, 1H, J= 7, 6 Hz), 8, 14 (s, 1H), 8, 10-7, 90 (m, 4H), 7, 49 (m, 2H), 7, 28 (m, 1H), 4, 73 (s, 2H), 3, 75 (m, 1H), 3, 78 (m, 2H), 2, 17 (s, 3H), 1, 97 (m, 2H), 1, 77 (m, 2H), 1, 68 (s, 6H), 1, 58 (m, 2H).

Trabajando de manera análoga se prepararon los compuestos siguientes:

N	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
128	A69-Z-B5	525	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12, 53 (s, 1H), 11, 07 (s, 1H), 8, 54 (m, 1H), 8, 08 (m, 2H), 7, 93 (m, 2H), 7, 34 (m, 1H), 7, 07 (m, 2H), 4, 89 (s, 2H), 3, 76 (s, 2H), 3, 39 (m, 2H), 2, 50 (m, 2H), 2, 33 (s, 6H), 1, 67 (s, 6H).
233	A71-Z-B5	539	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12, 55 (s, 1H), 11, 08 (s, 1H), 8, 65 (m, 1H), 8, 09 (m, 2H), 7, 95 (m, 2H), 7, 38 (m, 1H), 7, 09 (m, 2H), 4, 91 (s, 2H), 3, 77 (s, 2H), 3, 33 (m, 2H), 2, 28 (t, J, 6, 7 Hz, 2H), 2, 16 (s, 6H), 1, 68 (m, 8H).
234	A72-Z-B5	551	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12, 54 (s, 1H), 11, 07 (s, 1H), 8, 39 (d, J = 7, 5 Hz, 1H), 8, 09 (m, 2H), 7, 94 (m, 2H), 7, 36 (m, 1H), 7, 07 (m, 2H), 4, 89 (s, 2H), 3, 77 (m, 1H), 3, 76 (s, 2H), 2, 81 (m, 2H), 2, 20 (s, 3H), 2, 01 (m, 2H), 1, 80 (m, 2H), 1, 67 (s, 6H), 1, 61 (m, 2H).
235	A71-Z-B1	572	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12, 52 (bs, 1H), 11, 04 (s, 1H), 8, 66 (t, J=6, 0 Hz, 1H), 8, 13 (s, 1H), 8, 08 (m, 2H), 7, 94 (m, 2H), 7, 50 (m, 2H), 7, 28 (m, 1H), 4, 73 (s, 2H), 3, 32 (m, 2H), 2, 50 (m, 2H), 2, 32 (s, 6H), 1, 73 (m, 2H), 1, 68 (m, 6H).
243	A77-Z-B1	584	(400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1, 68 (s, 6 H) 1, 79 -1, 94 (m, 2 H) 1, 99 -2, 10 (m, 2 H) 2, 58 -2, 67 (m, 1H) 2, 79 (s, 3 H) 2, 89 -3, 01 (m, 2 H) 3,44 -3, 54 (m, 2 H) 4, 72 (br.s. , 2 H) 7, 23 -7, 33 (m, 1H) 7, 45 -7, 52 (m, 2 H) 7, 72 (d, J=8, 54 Hz, 2 H) 8, 00 (d, J=8, 05 Hz, 2 H) 8, 14 (br.s. , 1H) 9, 40 (br.s. , 1H) 10, 34 (br.s. , 1H) 10, 78 (br.s. , 1H) 12, 47 (br.s. , 1H).
246	A 80-Z-B1	487	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12, 51 (br.s. , 1H), 10, 93 (br.s. , 1H), 8, 51 (s, 1H), 7, 93 -8, 21 (m, 3 H), 7, 59 (m, 1H), 7, 49 (m, 2 H), 7, 28 (m, 1H), 4, 74 (br.s. , 2 H), 1, 68 (s, 6 H).
247	A81-Z-B1	584 (m,	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12, 52 (br.s. , 1H), 10, 94 (br.s. , 1H), 8, 44 (br.s. , 1H), 8, 36 (br.s. , 1H), 8, 10-8, 18 (m, 2 H), 7, 62 1H), 7, 49 (m, 2 H), 7, 26 -7, 30 (m, 1H), 4, 75 (br.s. , 2 H), 3, 74 -3, 85 (br.s. 1H), 2, 81-2, 94 (br.s. 2 H), 2, 25 (s, 3 H), 2, 06 -2, 14 (br.s. , 2 H), 1, 77 -1, 86 (m, 2 H), 1, 68 (s, 6 H), 1, 58 -1, 65(m, 2H).

Ejemplo 12

Ácido 3-[3-amino-4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-6,6-dimetil-2,6-dihidro-4H-pirrol-5-carboxílico (2,6-dicloro-fenil)-amida (Comp. 252, A 86-Z-B1)

A una solución de ácido 3-(3-nitro-4-fluoro-benzoilamino)-5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster (0, 28 g, 0, 48 mmoles) en THF seco (10 mL), se añadió N-metilpiperazina (0, 16 L, 1, 40 mmoles). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) para proporcionar 0, 20 g (rendimiento 70%) del compuesto del título.

ESI MS: m/z 587 (MH⁺);

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1, 69 (s, 6 H) 2, 21-2, 24 (m, 3 H) 2, 42 -2, 46 (m, 4 H) 3, 10 -3, 17 (m, 4 H) 4, 73 (s, 2 H) 7, 25 -7, 32 (m, 1H) 7, 35 (d, J=8, 66 Hz, 1H) 7, 46 -7, 52 (m, 2 H) 8, 15 (s, 1H) 8, 20 (d, J=8, 66 Hz, 1H) 8, 52 (d, J=1, 71Hz, 1H) 11, 02 (s, 1H) 12, 51 (s, 1H).

5 Ejemplo 13

Ácido 3-(4-amino-benzoilamino)-5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster [Fórmula (VII), R = 4-aminofenilo, Ar = 2,6-diclorofenilo, A = NH].

A una solución de ácido 3-(4-nitro-benzoilamino)-5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster (0, 30 g, 0, 53 mmoles) y 10% Pd/C en EtOH (10 mL) mantenida a reflujo, se añadió ciclohexeno (1 mL). La reacción se mantuvo a reflujo durante 2 horas, se separó el catalizador por filtración a través de un taco de celita, se concentró el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía flash (eluyente: CH₂Cl₂/acetona 90/10) para proporcionar 0, 16 g (rendimiento 56%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

ESI MS: m/z 531 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1, 33 -1, 41 (m, 3 H) 1, 66 (s, 6 H) 4, 47 (q, J=7, 07 Hz, 2 H) 4, 80 (s, 2 H) 6, 03 (s, 2 H) 6,63 -6,67 (m, 2 H) 7, 28 (dd, J=8, 35, 7, 87 Hz, 1H) 7, 47 -7, 51 (m, 2 H) 7, 61 (d, J=8, 78 Hz, 2 H) 8, 27 (s, 1H) 10, 60 (s, 1H).

Trabajando de manera análoga se preparó el compuesto siguiente:

N	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
254	A88-Z-B1	557	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1, 66 (s, 6H), 2, 26(s, 3H), 2, 49-2, 53 (m, 4H), 2, 87 (m, 4H), 4,69 (s, 1H) 4, 84 (br.s. , 1H) 6, 92 -6, 97 (m, 1H) 7, 23 -7, 31 (m, 3 H) 7, 46 -7, 50 (m, 2 H) 8, 11 (br.s. , 1H) 8, 15 (s, 1H) 10, 53 (br.s. , 1H) 12, 34 (br.s. , 1H)

20 Ejemplo 14

N-[5-(2,6-Dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-N'-hidroxi-tereftalamida (Comp. 242, A 76-Z-B1)

A una solución de ácido N-[5-(2,6-dicloro-fenilcarbamoil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-tereftalámico (0, 60 g, 1, 22 mmoles) y O-(tetrahidropiran-4-il)-hidroxilamina (0, 30 g, 2, 56 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (20 mL), se añadió tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N, N, N'-tetrametiluronio (0, 60 g, 1, 84 mmoles). La reacción se agitó 4 horas a la temperatura ambiente, se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con HCl 0, 5 N (1 × 20 mL), a continuación con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1 × 20 mL) y finalmente con salmuera (1 × 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) para proporcionar el compuesto intermedio de tetrahidropirano que se disolvió en MeOH (10 mL) y se adicionó de HCl 2N(1 mL). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (20 mL). La suspensión se agitó durante 30 min, y se separó el disolvente por filtración para dar 32 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (rendimiento 49%).

ESI MS: m/z 503 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1, 69 (s, 6 H) 4, 75 (br.s. , 2 H) 7, 29 (dd, J=8, 41, 7, 80 Hz, 1H) 7, 50 (d, J=8, 05 Hz, 2 H) 7, 87 (d, J=8, 05 Hz, 2 H) 8, 08 (d, J=8, 29 Hz, 2 H) 8, 16 (br.s. , 1H) 9, 22 (s, 1H) 11, 03 (br.s. , 1H) 11, 40 (br.s. , 1H) 12, 53 (br.s. , 1H).

Trabajando de manera análoga se preparó el compuesto siguiente:

N	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
248	A82-Z-B1	503	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11, 27 (br.s. , 1H), 10, 99 (s, 1H), 8, 39 (t, J=1, 46 Hz, 1H), 8, 09 -8, 15 (m, 2 H), 7, 88 -7, 95 (m, 1H), 7, 60 (t, J=7, 80 Hz, 1H), 7, 46 -7, 51 (m, 2 H), 7, 25 -7, 31 (m, 1H), 4, 73 (s, 2 H), 1, 68 (s, 6H).

Ejemplo 15**Ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-il)-benzoilamino]-4,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (2,6-dicloro-fenil)-amida (Comp. 257, A 92-Z-B1)**

5 A una solución de ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-2,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (2,6-dicloro-fenil)-amida (0, 30 g, 0, 54 mmoles) en una mezcla 1:1 DCM/acetona (20 mL), se añadió solución 0, 1 M de dimetildioxirano (10 mL) (preparado como se describe en *J.Org.Chem.* **1987**, 52, 1800). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, se evaporó el disolvente a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 85/15/0, 2), obteniéndose 0, 23 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento = 73%).

10 ESI MS: m/z 558 (MH⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1, 67 (s, 6 H) 3, 03 (d, J=9, 88 Hz, 2 H) 3, 13 (s, 3 H) 3, 42 -3, 58 (m, 4 H) 3, 72 (d, J=12, 19 Hz, 2 H) 4, 70 (br.s., 2 H) 7, 06 (br.s., 2 H) 7, 28 (dd, J=8, 41, 7, 80 Hz, 1H) 7, 46 -7, 51 (m, 2 H) 7, 93 (br.s., 2 H) 8, 12 (br.s., 1H) 10, 62 (s, 1H) 12, 42 (br.s., 1H).

15 Trabajando de manera análoga con un exceso de 5 veces de dimetildioxirano y aumentando el tiempo de reacción a 12 horas, se preparó compuesto siguiente:

N°	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
258	A 93-Z-B1	574	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1, 68 (s, 6 H) 3, 24 (s, 3 H) 4, 74 (s, 2 H) 7, 28 (dd, J=8, 41, 7, 80 Hz, 1H) 7, 42 -7, 53 (m, 2 H) 8, 15 (d, J=8, 66 Hz, 3 H) 8, 27 (d, J=10, 24 Hz, 2 H) 11, 11 (br.s., 1H) 12, 54 (br.s., 1H)

Purificación

Varios compuestos de la invención de fórmula (I), que se prepararon como se ha indicado anteriormente, se purificaron por HPLC preparativa.

20 Las condiciones operativas se consignan a continuación:

Ejemplo 16**Ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-2,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (2-cloro-6-fluoro-fenil)-amida (Comp. 267, A 1-Z-B121)**

25 A una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (101 mg, 0, 46 mmoles, 1, 1 eq) en DCM (2 mL) se añadieron 2-cloro-6-fluoroanilina (61 mg, 0, 42 mmoles, 1 eq) y N, N-dimetilpiridin-4-amina (51 mg, 0, 42 mmoles, 1 eq). Después de 1 hora de agitación a la temperatura ambiente, ácido 6,6-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-c]pirazol-2-carboxílico etil-éster dihidrocloruro (189 mg, 0, 38 mmoles, 0, 9 eq), trietilamina (0, 23 mL, 1, 68 mmoles, 4 eq) y 2 mL adicionales de DCM (4 mL en total). El cóctel se puso en una estación de reacción microondas Smith Creator de Personal Chemistry y el contenido del vial se irradió a 125 °C durante 10 minutos con aplicación de refrigeración continua simultánea. Después que hubieron transcurrido los 10 min de tiempo de calentamiento, la solución se lavó 2 veces con agua. Se recogió la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en metanol (3 mL), se trató con trietilamina (0, 3 mL, 2, 2 mmoles, 5 eq) y se agitó durante 6 horas a 50 °C. Después de evaporación del disolvente, se purificó el sólido por HPLC preparativa para proporcionar 0, 012 g del compuesto del título con rendimiento global de 5%.

35 ESI MS: m/z 526(MH⁺)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1, 68 (s, 6H), 2, 88 (b, s, 3H), 2, 97-3, 21 (m, 4H), 3, 48-3, 68 (m, 2H), 3, 99-4, 16 (m, 2H), 4, 71 (s, 2H), 7, 09 (d, J=9, 02 Hz, 2H), 7, 20-7, 41 (m, 3H), 7, 97 (d, J=8, 01Hz, 2H), 9, 72 (b, s, 1H), 10, 66 (s, 1H).

Trabajando de manera análoga se prepararon los compuestos siguientes:

N°	Código	ESI MS: m/z (MH ⁺)	Datos NMR
265	A1-Z-B119	568	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1, 69 (s, 6H), 2, 26 (s, 3H), 2, 88 (b, s, (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1, 69 (s, 6H), 2, 26 (s, 3H), 2, 88 (b, s, 3H), 3, 00-3, 25 (m, 4H), 3, 48-3, 59 (m, 2H), 4, 06 (d, J=13, 29 Hz, 2H), 4, 71 (s, 2H), 7, 05-7, 13 (m, 3H), 7, 25 (d, J=6, 83 Hz, 1H), 7, 48 (d, J=7, 93 Hz, 1H), 7, 80 (s, 1H), 7, 98 (d, J=9, 02 Hz, 2H), 9, 70 (b, s, 1H), 10, 65 (s, 1H).

266	B1-Z-AI B120	509	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1, 72 (s, 6H), 2, 88 (b, s, 3H), 3, 04-3, 21 (m, 4H), 3,49-3, 60 (m, 2H), 4, 07 (d, J=7, 32 Hz, 2H), 4, 77 (s, 2H), 7, 05-7, 13 (m, 2H), 7, 41 (dd, J=7, 99 y 4,69 Hz, 1H), 7, 78 (s, 1H), 7, 98 (d, J=9, 02 Hz, 2H), 8, 13 (dd, J=4,69 y 1, 83 Hz, 1H), 8, 18 (dd, J=7, 99 y 1, 83 Hz, 1H), 9, 68 (b, s, 1H), 10, 71 (s, 1H).
268	A1-Z- B122	571	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1, 68 (s, 6H), 2, 88 (b, s, 3H), 2, 98-3, 24 (m, 4H), 3,47-3, 61 (m, 2H), 3, 99-4, 13 (m, 2H), 4, 71 (s, 2H), 7, 05-7, 14 (m, 2H), 7, 20-7, 32 (m, 2H), 7, 48-7, 53 (m, 1H), 7, 93-8, 03 (m, 3H), 9, 70 (b, s, 1H), 10, 66 (s, 1H).

N°	Código	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Método HPLC
269	A1-Z-B123	3,8	578	2
270	A1-Z-B124	3,5	587	2
271	A1-Z-B125	3,6	577	2
272	A1-Z-B126	3,0	621	2
273	A1-Z-B127	3,8	579	2
274	A1-Z-B128	4,2	626	2

Ejemplo 17

- 5 Se realizó una purificación por HPLC semi-preparativa en el sistema de purificación paralela Biotage Parallelex Flex de 4 canales equipado con 4 columnas Waters RP₁₈ X-Terra (19 × 100 mm, 55 μm). Los datos para cada ciclo de purificación se monitorizaron a 2 longitudes de onda (λ = 220 nm y 254 nm), activándose la recogida de las fracciones por absorbancia UV a 254 nm.

La HPLC se realizó a 25 °C y a un régimen de 20 mL/minuto, utilizando como fase móvil A agua que contenía 0, 1% de ácido fórmico y 2% de acetonitrilo, y como fase móvil B acetonitrilo.

- 10 Se utilizaron 2 gradientes de disolvente (a) o (b):

a) 0% B durante 1 minuto, luego hasta 30% B durante 6 min y finalmente hasta 100% B durante 2 min

b) 0% B durante 1 minuto, luego hasta 40% B durante 6 min y finalmente hasta 100% B durante 2 min.

El volumen de inyección era 1, 5 mL.

Ejemplo 18

- 15 Varios compuestos de la invención de fórmula (I), que se prepararon como se ha indicado anteriormente, se caracterizaron también por medio de técnicas HPLC/masas, en este caso por tiempo de retención (t.r.) y masa [M+H]⁺.

Las condiciones operativas se consignan a continuación:

HPLC/MS Método 1

- 20 El equipo HPLC estaba constituido por un sistema HPLC Waters Alliance HP 2795 equipado con un detector PDA Waters 996 y un espectrómetro de masas cuadrupolo simple Micromass modelo ZQ, equipado con una fuente de ionización por electropulverización (ESI). El control de los instrumentos, la adquisición de los datos y el procesamiento de los mismos fueron proporcionados por software Millennium 4.0 y MassLynx 3.5.

- 25 La HPLC se realizó a 25 °C con un régimen de flujo de 1 mL/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra (4,6 × 50 mm, 5 μm). La fase móvil A era tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5, 2 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B era agua/acetonitrilo (5:95); el gradiente era de 10 a 90% B en 4 min, y se mantuvo luego a 90% B por espacio de 1 minuto. El volumen de inyección era 10 microl.

El espectrómetro de masas operaba en modo de ionización positivo y negativo; el voltaje capilar se ajustó a 3,48 kV para (ES+) y 2, 76 kV para (ES-); la temperatura de la fuente era 120 °C; el cono se encontraba a 15 V; se ajustó escaneo total, para un intervalo de masas desde 100 a 800 amu.

HPLC/MS, Método 2

- 5 El equipo HPLC estaba constituido por un sistema HPLC Waters Alliance HT 2795 equipado con un detector PDA Waters 996 y un espectrómetro de masas cuadrupolo simple Micromass modelo ZQ, equipado con una fuente de ionización por electropulverización (ESI). El control de los instrumentos, la adquisición de los datos y el procesamiento de los mismos fueron proporcionados por software Millennium 4.0 y MassLynx 3.5.

- 10 La HPLC se realizó a 25 °C con un régimen de flujo de 1 mL/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra (4,6 × 50 mm, 5 µm). La fase móvil A era tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5, 2 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B era agua/acetonitrilo (5:95); el gradiente era desde 10 a 90% B en 8 min, y se mantuvo luego a 100% B por espacio de 2 minutos. El volumen de inyección era 10 µL.

- 15 El espectrómetro de masas operaba en modo de ionización positivo y negativo; el voltaje capilar se ajustó a 3,48 kV para (ES+) y 2, 76 kV para (ES-); la temperatura de la fuente era 120 °C; el cono se encontraba a 15 V; se ajustó escaneo total, para un intervalo de masas desde 100 a 800 amu.

Tabla IV

N°	Código	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Método HPLC
10	A1-Z-B8	2, 5	552	1
11	A1-Z-B9	2, 1	518	1
12	A1-Z-B10	1, 9	533	1
13	A1-Z-B11	2, 4	507	1
14	A1-Z-B12	2, 1	503	1
15	A1-Z-B13	2, 2	518	1
16	A1-Z-B14	2, 5	523	1
17	A1-Z-B15	2, 1	503	1
18	A1-Z-B16	2, 3	487	1
19	A1-Z-B17	2, 7	549	1
20	A1-Z-B18	2, 4	563	1
21	A1-Z-B19	2, 4	507	1
22	A1-Z-B20	2, 1	503	1
23	A1-Z-B21	2, 4	552	1
24	A1-Z-B22	2, 1	517	1
25	A1-Z-B23	2, 2	518	1
26	A1-Z-B24	2, 1	533	1
27	A1-Z-B25	2, 2	491	1
28	A1-Z-B26	2, 1	516	1
29	A1-Z-B27	2, 2	487	1
30	A1-Z-B28	2, 2	491	1
31	A1-Z-B29	2, 3	487	1
32	A1-Z-B30	2, 8	545	1
33	A1-Z-B31	1, 7	551	1
34	A1-Z-B32	2, 7	557	1

35	A1-Z-B33	2, 3	527	1
----	----------	------	-----	---

(continuación)

N°	Código	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Método HPLC
36	A1-Z-B34	2.6	515	1
37	A1-Z-B35	2.9	609	1
38	A1-Z-B36	2.6	542	1
39	A1-Z-B37	2.2	491	1
40	A1-Z-B38	2.3	525	1
41	A1-Z-B39	2.3	519	1
42	A1-Z-B40	2.6	563	1
43	A1-Z-B41	3.0	609	1
44	A1-Z-B42	2.4	541	1
45	A1-Z-B43	2.7	586	1
46	A1-Z-B44	2.3	509	1
47	A1-Z-B45	2.2	509	1
48	A1-Z-B46	2.3	509	1
49	A1-Z-B47	2.6	541	1
50	A1-Z-B48	1.9	563	1
51	A1-Z-B49	2.6	542	1
52	A1-Z-B50	2.5	523	1
53	A1-Z-B51	2.1	533	1
54	A1-Z-B52	2.3	507	1
55	A1-Z-B53	2.4	599	1
56	A1-Z-B54	2.3	509	1
57	A1-Z-B55	2.2	563	1
58	A4-Z-B1	2.3	512	1
63	A7-Z-B1	2.2	458	1
64	A8-Z-B1	2.4	458	1
65	A9-Z-B1	2.3	496	1
66	A10-Z-B1	2.9	500	1
67	A11-Z-B1	2.6	479	1
68	A12-Z-B1	1.9	410	1
69	A13-Z-B1	2.2	469	1
70	A14-Z-B1	2.3	489	1
71	A15-Z-B1	2.1	489	1
72	A16-Z-B1	2.3	462	1
73	A17-Z-B1	2.2	444	1
74	A18-Z-B1	2.1	424	1
75	A19-Z-B1	2.4	470	1
76	A20-Z-B1	2.7	512	1
77	A21-Z-B1	2.6	523	1

(continuación)

N°	Código	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Método HPLC
78	A22-Z-B1	2.2	488	1
79	A23-Z-B1	2.3	474	1
80	A24-Z-B1	2.2	474	1
81	A25-Z-B1	1.8	408	1
82	A26-Z-B1	1.9	434	1
83	A27-Z-B1	2.3	513	1
84	A28-Z-B1	2.3	489	1
85	A29-Z-B1	1.7	394	1
86	A30-Z-B1	2.1	450	1
87	A31-Z-B1	2.3	480	1
88	A32-Z-B1	2.3	462	1
89	A33-Z-B1	2.1	504	1
90	A34-Z-B1	2.5	523	1
91	A35-Z-B1	2.7	528	1
92	A36-Z-B1	2.2	464	1
93	A36-Z-B5	2.2	431	1
94	A37-Z-B5	2.3	455	1
95	A38-Z-B5	2.7	479	1
96	A39-Z-B5	1.6	412	1
97	A40-Z-B5	2.7	439	1
98	A41-Z-B5	2.6	461	1
99	A42-Z-B5	2.4	443	1
100	A43-Z-B5	2.3	485	1
101	A44-Z-B5	2.3	455	1
102	A45-Z-B5	2.6	447	1
103	A46-Z-B5	2.6	445	1
104	A47-Z-B5	2.3	429	1
105	A48-Z-B5	2.4	441	1
106	A4-Z-B5	2.4	479	1
107	A49-Z-B5	2.5	447	1
108	A50-Z-B5	2.4	447	1
109	A51-Z-B5	2.4	447	1
110	A52-Z-B5	2.5	425	1
111	A53-Z-B5	2.9	480	1
112	A54-Z-B5	2.6	471	1
113	A55-Z-B5	2.7	467	1
114	A56-Z-B5	2.8	495	1
115	A57-Z-85	3.1	497	1

(continuación)

N°	Código	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Método HPLC
116	A58-Z-B5	2.1	389	1
117	A59-Z-B5	2.4	417	1
118	A60-Z-B5	2.5	504	1
119	A61-Z-B5	2.7	467	1
120	A62-Z-B5	3.0	493	1
121	A63-Z-B5	2.0	430	1
122	A64-Z-B5	2.3	403	1
123	A65-Z-B5	2.4	454	1
124	A66-Z-B5	1.0	429	1
125	A67-Z-B5	1.9	419	1
126	A68-Z-B5	1.5	496	1
129	A1-Z-B57	4.2	543	2
130	A1-Z-B58	4.1	553	2
131	A1-Z-B59	3.5	502	2
132	A1-Z-B60	3.8	558	2
133	A1-Z-B61	3.9	502	2
134	A1-Z-B62	4.3	543	2
135	A1-Z-B63	4.2	543	2
136	A1-Z-B64	3.7	526	2
137	A1-Z-B65	3.1	524	2
138	A1-Z-B66	4.1	542	2
139	A1-Z-B67	3.8	508	2
140	A1-Z-B68	3.2	504	2
141	A1-Z-B69	3.4	488	2
142	A1-Z-B70	3.5	492	2
143	A1-Z-B71	3.2	492	2
144	A1-Z-B72	3.2	510	2
145	A1-Z-B73	4.4	558	2
146	A1-Z-B74	3.1	502	2
147	A1-Z-B75	3.0	504	2
148	A1-Z-B76	3.0	610	2
149	A1-Z-B77	3.4	504	2
150	A1-Z-B78	3.6	508	2
151	A1-Z-B79	4.0	524	2
152	A1-Z-B80	3.7	516	2
153	A1-Z-B81	4.1	558	2
154	A1-Z-B82	3.9	560	2
155	A1-Z-B83	3.7	510	2

(continuación)

N°	Código	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Método HPLC
156	A1-Z-B84	3.4	518	2
157	A1-Z-B85	3.8	530	2
158	A1-Z-B86	4.1	522	2
159	A1-Z-B87	3.7	546	2
160	A1-Z-B88	3.4	532	2
161	A1-Z-B89	3.2	522	2
162	A1-Z-B90	3.9	532	2
163	A1-Z-B91	7.2	576	2
164	A1-Z-B92	3.1	492	2
165	A1-Z-B93	3.1	516	2
166	A1-Z-B94	3.1	488	2
167	A1-Z-B95	2.5	534	2
168	A1-Z-B96	3.7	530	2
169	A1-Z-B97	2.8	534	2
170	A1-Z-B98	4.6	576	2
171	A1-Z-B99	4.2	560	2
172	A1-Z-B100	4.5	566	2
173	A1-Z-B101	3.0	564	2
174	A1-Z-B102	3.5	520	2
175	A1-Z-B103	3.9	502	2
176	A1-Z-B104	3.2	560	2
177	A1-Z-B105	3.2	499	2
178	A1-Z-B106	3.4	502	2
179	A1-Z-B107	4.3	542	2
180	A1-Z-B108	3.5	542	2
181	A1-Z-B109	3.5	510	2
182	A1-Z-B110	3.8	508	2
183	A1-Z-B111	2.2	576	1
184	A1-Z-B112	2.5	510	1
187	A51-Z-B1	2.3	480	1
188	A52-Z-B1	2.4	458	1
189	A53-Z-B1	2.8	513	1
190	A55-Z-B1	2.7	500	1
191	A56-Z-B1	2.7	528	1
192	A57-Z-B1	3.0	530	1
193	A58-Z-B1	2.0	422	1
194	A59-Z-B1	2.3	450	1
195	A60-Z-B1	2.4	537	1

(continuación)

N°	Código	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Método HPLC
196	A61-Z-B1	2.6	500	1
197	A62-Z-B1	2.2	526	1
198	A63-Z-B1	2.0	463	1
199	A64-Z-B1	2.2	436	1
200	A66-Z-B1	2.3	462	1
201	A67-Z-B1	1.8	452	1
202	A68-Z-B1	2.5	529	1
203	A7-Z-B5	2.3	425	1
204	A8-Z-B5	2.5	425	1
205	A9-Z-B5	2.4	463	1
206	A10-Z-B5	3.0	467	1
207	A11-Z-B5	2.6	445	1
208	A12-Z-B5	2.0	377	1
209	A13-Z-B5	2.3	436	1
210	A14-Z-B5	2.4	456	1
211	A15-Z-B5	2.2	456	1
212	A16-Z-B5	2.4	429	1
213	A70-Z-B5	1.5	349	1
214	A17-Z-B5	2.3	411	1
215	A18-Z-B5	2.2	391	1
216	A19-Z-B5	2.5	437	1
217	A20-Z-B5	2.8	479	1
218	A21-Z-B5	2.7	490	1
219	A22-Z-B5	2.3	455	1
220	A23-Z-B5	2.4	441	1
221	A24-Z-B5	2.3	441	1
222	A25-Z-B5	1.9	375	1
223	A26-Z-B5	2.0	401	1
224	A27-Z-B5	2.4	479	1
225	A28-Z-B5	2.4	456	1
226	A29-Z-B5	1.8	361	1
227	A30-Z-B5	2.2	417	1
228	A31-Z-B5	2.4	447	1
229	A32-Z-B5	2.4	429	1
230	A33-Z-B5	2.2	471	1
231	A34-Z-B5	2.7	490	1
232	A35-Z-B5	2.8	495	1
259	A1-Z-B113	4.1	546	2

(continuación)

N°	Código	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Método HPLC
260	A1-Z-B114	3.3	480	2
261	A1-Z-B115	2.4	493	2
262	A1-Z-B116	3.1	499	2
263	A1-Z-B117	3.1	480	2
264	A1-Z-B118	4.3	543	2
265	A1-Z-B119	3.3	568	2
266	A1-Z-B120	2.8	509	2
267	A1-Z-B121	3.0	526	2
268	A1-Z-B122	3.1	571	2
269	A1-Z-B123	3.8	578	2
270	A1-Z-B124	3.5	587	2
271	A1-Z-B125	3.6	577	2
272	A1-Z-B126	3.0	621	2
273	A1-Z-B127	3.8	579	2
274	A1-Z-B128	4.2	626	2

Listado de secuencias

<110> Nerviano Medical Sciences S.r.l.

<120> Derivados de pirrolo-pirazol sustituidos como inhibidores de quinasas

<130> NMS-020

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador directo

<400> 1

ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggcctt attcgaaaac ctgtattttc agggccctag 60

tgctgcagtg actgcagga ag 82

<210> 2

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

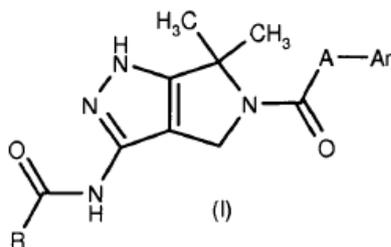
<223> | Iniciador inverso

<400> 2

ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtt tcactatta ttgaggactg tgaggggctt 60

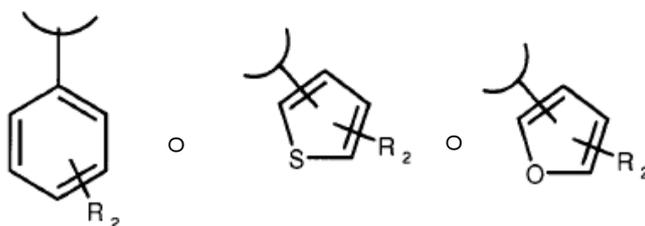
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Caracterizado porque en el mismo:

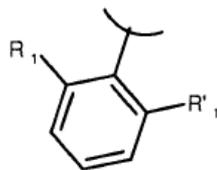
5 R es un grupo seleccionado de:



10 en donde **R₂** se selecciona de: nitro, grupos oxo (= O), ciano, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, aril-alquilo, heterociclilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilenodioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquenilo, heterociclicarbonilo, alquilidenamino, carboxi, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterociclicarbonilo, amino, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclicarbonilo, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclicarbonilamino, alcoxycarbonilamino, hidroxiamino carbonilo, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclicarbonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclicarbonilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio-fosfonato y alquil-fosfonato;

A es CH₂ o NH;

Ar es un grupo de fórmula



20 en donde R₁ y R'₁ son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, grupos oxo (= O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, amino, ureído, alquilamino, di-alquilamino, alquilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquil-sulfonilo, aminosulfonilo, y alquiltio; y

N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 2. Cualquier compuesto específico de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque en el mismo, opcionalmente en la forma de N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables, es seleccionado del grupo constituido por:

30 N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxamida (A1-Z-B1);

N-[6,6-dimetil-5-(fenilacetil)-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B2);

N-(2,6-difluorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxamida (A1-Z-B3);

N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B5);

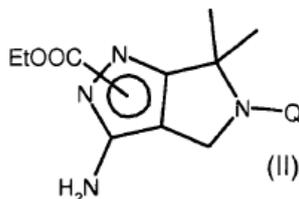
- N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxamida (A2-Z-B1);
- N-{5-[(2,6-diclorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B7);
- 5 N-{6,6-dimetil-5-[(2-nitrofenil)acetil]-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B9);
- N-{5-[(2-metoxifenil) acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B15);
- 10 N-{6,6-dimetil-5-[(2-metilfenil)acetil]-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B27);
- N-{5-[(2-fluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B37);
- N-{5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B38);
- 15 N-(6,6-dimetil-5-[[2-(trifluorometil)fenil]acetil]-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B42);
- N-{5-[(2-clorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B52);
- 20 N-{5-[(2-yodofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A1-Z-B53);
- N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (A2-Z-B5);
- ácido 4-({5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}carbamoil)benzoico (A6-Z-B5);
- 25 N-(2,6-diclorofenil)-3-[(4-metoxibenzoil) amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5 (1H)-carboxamida (A24-Z-B1);
- N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(dimetilamino)benzamida (A65-Z-B5);
- 30 ácido 4-({5-[(2,6-diclorofenil) carbamoil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}carbamoil)benzoico (A6-Z-B1);
- 6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-N-[2-(trifluorometoxi) fenil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B60);
- N-(2,6-diisopropilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B73);
- 35 N-(2,6-dimetilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B74);
- N-(2-metoxifenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B77);
- 40 N-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B78);
- N-(2-isopropilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B80);
- N-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B85);
- 45 N-(2-cloro-6-metilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B89);
- N-(2-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B92);
- 50 6,6-dimetil-N-(2-metilfenil)-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B94);
- N-(2,6-dimetoxifenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B95);
- N-(2-terc-butilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B96);
- 55 6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-N-[2-(metiltio)fenil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B102);
- ácido fórmico-N-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxamida (1:1) (A1-Z-B104);
- 60 N-(2-etilfenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B106);
- 6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-N-[2-(trifluorometil) fenil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B108);
- N-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A1-Z-B111);

- 3-({5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}carbamoil)benzoato de metilo (A89-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-metoxibenzamida (A24-Z-B5);
 N-{5-[(2,6-difluorofenil)acetil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-(1-metilpiperidin-4-il)-
 5 tereftalamida (A72-Z-B5);
 N-{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-[3-(dimetilamino)propil]-
 tereftalamida (A71-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-(1-metilpiperidin-4-il)-
 tereftalamida (A72-Z-B1);
 10 N-{5-[(2,6-diclorofenil) carbamoil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}tereftalamida (A75-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-diclorofenil) carbamoil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-hidroxitereftalamida (A76-
 Z-B1);
 N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[(4-1[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]amino)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]-
 pirazol-5(1H)-carboxamida (A77-Z-B1);
 15 N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[[4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida
 (A78-Z-B1);
 ácido 3-({5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}carbamoil)benzoico (A79-
 Z-B1);
 N-{5-[(2,6-diclorofenil) carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il} isoftalamida (A80-Z-B1);
 20 N-{5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-(1-metilpiperidin-4-il)-
 isoftalamida (A81-Z-B1);
 N-{5-[(2,6-diclorofenil) carbamoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}-N'-hidroxilisoftalamida (A82-Z-
 B1);
 N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3-[(3-1[(1-metilpiperidin-4-il) carbonil]amino)benzoil] amino]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]-
 25 pirazol-5 (1H)-carboxamida (A83-Z-B1);
 3-[(3-aminobenzoil) amino]-N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5 (1H)-carboxamida (A84-Z-
 B1);
 3-[(4-aminobenzoil)amino]-N-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida (A85-Z-
 B1);
 30 [4-({5-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-3-il}carbamoil)fenil]fosfonato de
 dietilo (A91-Z-B1);
 N-(2-cianofenil)-6,6-dimetil-3-([4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] carbonil) amino]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-
 carboxamida trifluoroacetato (A1-Z-B116) y
 N-(2-bromo-6-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbonil)amino]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-
 35 5(1H)-carboxamida trifluoroacetato (A1-Z-B122).

3. Un proceso para preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, por el camino A o el camino B, caracterizado porque

el camino A comprende:

- a) hacer reaccionar cualquiera de las dos formas regioisómeras del compuesto de fórmula (II)

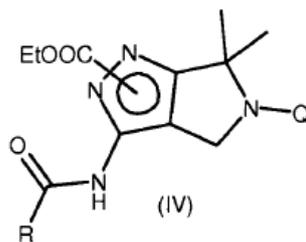


40

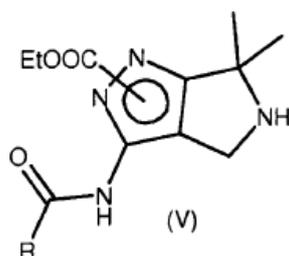
en donde Q es un grupo protector adecuado con un compuesto de fórmula (III)



en donde R es como se define en la reivindicación 1 e Y es un átomo de halógeno, a fin de obtener el compuesto de fórmula (IV)



en donde R es como se define en la reivindicación 1 y Q es un grupo protector adecuado;
 b) desproteger el grupo amino del compuesto de fórmula (IV) a fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (V)

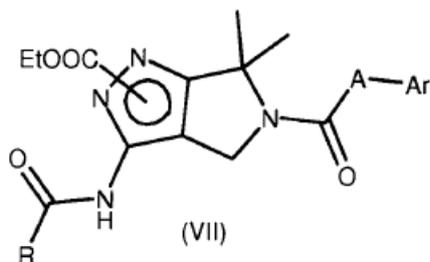


5 en donde R es como se define en la reivindicación 1;
 c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con uno cualquiera de los pasos alternativos c.1), c.2), c.3):

- c.1) con un ácido de fórmula (VI),

10 Ar-A-COOH (VI)

en donde Ar es como se define en la reivindicación 1 y A es CH₂, en presencia de un agente de condensación adecuado a fin de obtener un compuesto de fórmula (VII)



en donde R y Ar son como se define en la reivindicación 1 y A es CH₂;

15 - c.2) con un isocianato de fórmula (VIII),

Ar-NCO (VIII)

en donde Ar es como se define en la reivindicación 1, a fin de obtener un compuesto de fórmula (VII) en donde R y Ar son como se define en la reivindicación 1 y A es NH;

- c.3) con una amina de fórmula (IX),

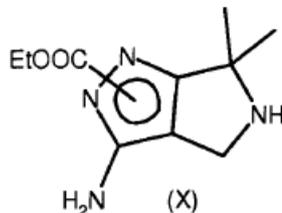
20 Ar-NH₂ (I)

en donde Ar es como se define en la reivindicación 1, en presencia de trifosgeno, dicarbonato de di-terc-butilo de un cloroformiato adecuado a fin de obtener un compuesto de fórmula (VII) en donde R y Ar son como se define arriba A es NH;

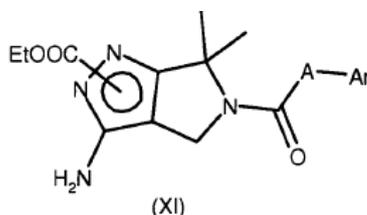
25 d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) preparado de acuerdo con uno cualquiera de los pasos de c.1) a c.3) en condiciones básicas, a fin de obtener el derivado deseado de fórmula(I) definido en la reivindicación 1 y, opcionalmente,

e) convertirlos en otros compuestos de fórmula (I) y/o en hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; el camino B comprende:

5 f) eliminar el grupo Q protector de amino del compuesto de fórmula (II) como se ha definido arriba, a fin de obtener un compuesto de fórmula (X);



g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) de acuerdo con uno cualquiera de los pasos alternativos c1), c.2) o c.3) como se han definido arriba, para obtener un compuesto de fórmula (XI)



10 en donde Ar y A son como se define en la reivindicación 1,

h) hacer reaccionar los compuestos de fórmula (XI) como se ha definido arriba, con compuestos de fórmula (III) como se ha definido arriba, a fin de obtener compuestos de fórmula (VII) como se ha definido arriba,

i) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (VII) en condiciones básicas, a fin de obtener el derivado i correspondiente de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1; y, opcionalmente,

15 j) convertirlos en otros compuestos de fórmula (I), y/o en hidratos, solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un método in vitro para inhibir la actividad de la proteína PLK-1 caracterizado porque comprende poner en contacto dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

20 5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 6. Un producto kit caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas del mismo como se define en la reivindicación 5 y uno más agentes quimioterapéuticos, como preparación combinada para uso simultáneo, separado secuencial en terapia anticáncer.

7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizados como se define en la reivindicación 1, para uso como medicamento.

8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizados como se define en la reivindicación 1, para uso en un método para tratamiento del cáncer.

30 9. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizados como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento con actividad anticáncer.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es para comodidad del lector únicamente. No forma parte del documento de la patente europea. Aun cuando se tuvo gran cuidado al reunir las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes (EPO) declina toda responsabilidad a este respecto.

5 Los documentos de patente citados en la descripción

- WO 0112189 A [0005]
- WO 0112188 A [0005]
- WO 0248114 A [0005]
- WO 0270515 A [0005]
- 10 • WO 0069846 A [0005]
- WO 0212242 [0005] [0006] [0092] [0094]
- WO 0328720 A [0005]
- WO 0456827 A [0005] [0052]
- WO 0768619 A [0053]
- 15 • WO 2004056827 A [0112]

Literatura no de patentes citada en la descripción

- Van Vugt; Medema. *Oncogene*, 2005, vol. 24 (17), 2844-59 [0003]
- 20 • Barr et al. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2004, vol. 5 (6), 429-40 [0003]
- Dai; Cogswell. *Prog Cell Cycle Res.*, 2003, vol. 5, 327-34 [0003]
- Glover et al. *Genes Dev.*, 1998, vol. 12 (24), 3777-87 [0003]
- Inoue et al. *EMBO J.*, 2005, vol. 24 (5), 1057-67 [0003]
- Van Vugt et al. *J Biol Chem.*, 2004, vol. 9 (35), 36841-54 [0003]
- 25 • Watanabe et al. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2004, vol. 101 (13), 4419-24 [0003]
- Nakajima et al. *J Biol Chem.*, 2003, vol. 278 (28), 25277-80 [0003]
- Toyoshima-Morimoto et al. *J Biol Chem.*, 2002, vol. 277 (50), 48884-8 [0003]
- Bartholomew et al. *Mol Cell Biol.*, 2001, vol. 21 (15), 4949-59 [0003]
- Qian et al. *Mol Biol Cell.*, 2001, vol. 12 (6), 1791-9 [0003]
- 30 • Roshak et al. *Cell Signal.*, 2000, vol. 12 (6), 405-11 [0003]