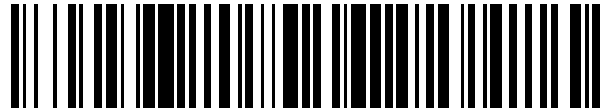


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 315**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/502** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2011 E 11815986 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2604610**

54 Título: **Derivado de ftalazinona-cetona, método de preparación de la misma y uso farmacéutico de la misma**

30 Prioridad:

**09.08.2010 CN 201010248307**

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

**12.09.2016**

73 Titular/es:

**JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
(100.0%)  
Economic & Technical Development Zone  
Lianyungang, Jiangsu 222047, CN**

72 Inventor/es:

**TANG, PENGCHO;  
LI, XIN;  
LI, XIANGQIN;  
CHEN, YANG;  
WANG, BIN y  
ZHU, ZHE**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

**ES 2 582 315 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

Derivado de ftalazinona-cetona, método de preparación de la misma y uso farmacéutico de la misma

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un derivado de ftalazinona-cetona novedoso según se representa por la fórmula (I), a los métodos de preparación del mismo, a la composición farmacéutica que contiene el derivado, y al uso del mismo como agente terapéutico, especialmente como inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

10

**Antecedentes de la invención**

La quimioterapia y la radioterapia son dos métodos comunes para tratar el cáncer. Ambos tratamientos pueden inducir rotura de ADN monocatenario y bicatenario para producir citotoxicidad, luego las células tumorales seleccionadas como diana morirán debido a daño cromosómico. Un resultado importante en respuesta a la señal de daño al ADN es que se activa la señal del ciclo celular en el sitio de regulación, cuyo fin es proteger las células frente a la mitosis en el caso de daño al ADN impidiendo de ese modo el daño celular. En la mayoría de los casos, las células tumorales presentan los defectos de la señal de regulación en el ciclo celular y tienen una alta tasa de proliferación. De modo que puede predecirse que las células tumorales tienen mecanismos de reparación de ADN específicos, que pueden responder rápidamente para reparar el daño cromosómico relevante para la regulación de la proliferación, preservándolas de ese modo de los efectos citotóxicos de algunos tratamientos y manteniéndolas vivas.

15

20

25

30

En la aplicación clínica, la concentración eficaz del fármaco quimioterápico o intensidad de la radiación terapéutica pueden luchar contra estos mecanismos de reparación de ADN para garantizar el efecto de destrucción sobre las células tumorales diana. Sin embargo, las células tumorales pueden desarrollar tolerancia durante el tratamiento al potenciarse sus mecanismos de reparación de daño al ADN, y sobrevivir al daño letal al ADN. Para superar la tolerancia, habitualmente es necesario aumentar la dosificación del fármaco terapéutico o la intensidad de la radiación. Este enfoque producirá efectos adversos sobre el tejido normal cercano a las lesiones, y luego complicará el transcurso del tratamiento con reacciones adversas graves, aumentando de ese modo el riesgo del tratamiento. Al mismo tiempo, la tolerancia creciente reducirá el efecto terapéutico, de modo que puede concluirse que el efecto citotóxico de los agentes de daño al ADN puede mejorarse con relación a la especificidad por células tumorales controlando el mecanismo de reparación fomentado por la señal de daño al ADN.

35

Las PARP (poli(ADP-ribosa) polimerasas), caracterizadas por actividad de poli-ADP-ribosilación, están constituidas por la superfamilia de 18 enzimas nucleares y enzimas citoplasmáticas. Tal efecto de poli-ADP-ribosilación puede ajustar la actividad de la proteína seleccionada como diana y la interacción entre proteínas, y regular otros muchos procesos biológicos fundamentales, incluyendo reparación de ADN y muerte celular. Además, también se asocia estabilidad genómica con la poli-ADP-ribosilación (véase D'Amours *et al.* Biochem. J, 1999,342,249).

40

45

La actividad de PARP-1 representa aproximadamente el 80% de la actividad PARP celular total. PARP-1, junto con PARP-2, que es la más similar a PARP-1, son los miembros que tienen la capacidad de reparación del daño al ADN en la familia de PARP. Como sensor y proteína de señalización del daño al ADN, PARP-1 puede detectar rápidamente los sitios de daño al ADN y unirse a los mismos directamente, y luego inducir la agregación de diversas proteínas requeridas para la reparación del ADN, permitiendo de ese modo que se repare el daño al ADN. Cuando las células carecen de PARP-1, PARP-2 puede realizar la reparación del daño al ADN en vez de PARP-1.

50

55

Estudios han mostrado que, en comparación con células normales, la expresión de proteínas PARP en tumores sólidos está potenciada en general. Además, los tumores (tales como cáncer de mama y cáncer de ovarios), cuyo gen relacionado de reparación del ADN está ausente (tal como BRCA-1 o BRCA-2), muestran ser extremadamente sensibles a los inhibidores de PARP-1. Esto sugiere los usos potenciales de inhibidores de PARP como agente individual en el tratamiento de un tumor, que puede denominarse cáncer de mama triple negativo (véanse Plummer, E. R. Curr. Opin. Pharmacol. 2006, 6, 364; Ratnam, *et al.* Clin. Cancer Res. 2007, 13, 1383). Al mismo tiempo, dado que el mecanismo de reparación del daño al ADN es el principal mecanismo de la respuesta de las células tumorales a la tolerancia producida por fármacos quimioterápicos y el tratamiento con radiación ionizante, se considera que PARP-1 es una diana eficaz para examinar los nuevos métodos de la terapia contra el cáncer.

60

65

Los inhibidores de PARP se desarrollan y se diseñan de manera temprana usando nicotinamida de NAD<sup>+</sup>, que puede usarse como sustrato catalítico de PARP, como molde para desarrollar sus análogos. Como inhibidores competitivos de NAD<sup>+</sup>, estos inhibidores compiten con NAD<sup>+</sup> por los sitios catalíticos de PARP, impidiendo de ese modo la síntesis de la cadena de poli(ADP-ribosa). PARP sin modificación de poli(ADP-ribosilación) no puede disociarse de los sitios de daño al ADN, lo que conducirá a otras proteínas implicadas en la reparación al sitio de daño, impidiendo de ese modo el rendimiento del proceso de reparación. Por tanto, en el efecto de la radiación o los fármacos citotóxicos, el inhibidor de PARP destruirá eventualmente células tumorales con daño al ADN.

Además, el NAD<sup>+</sup>, que se consume como el sustrato catalítico de PARP, es el factor esencial en el proceso de

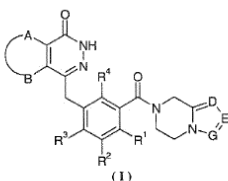
- síntesis de ATP de las células. Con el alto nivel de actividad PARP, los niveles intracelulares de NAD<sup>+</sup> disminuirán significativamente, afectando de ese modo al nivel intracelular de ATP. Debido a la falta de contenido intracelular de ATP, las células no pueden obtener el proceso de muerte celular programada dependiente de ATP, y sólo pueden recurrir a necrosis, un proceso de apoptosis especial. Durante la necrosis, se liberará un gran número de citocinas inflamatorias, produciendo de ese modo efectos tóxicos sobre otros órganos y tejidos (Horvath EM *et al.* Drug News Perspect, 2007, 20, 171-181). Por tanto, también pueden usarse inhibidores de PARP para el tratamiento de una variedad de enfermedades relacionadas con este mecanismo, incluyendo enfermedades neurodegenerativas (tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson), diabetes, enfermedades concurrentes en el proceso de isquemia o isquemia-reperusión, tales como infarto de miocardio e insuficiencia renal aguda, enfermedades del sistema circulatorio, tales como choque séptico y enfermedades inflamatorias, tales como reumatismo crónico, etc. (véanse Tentori L, *et al.* Pharmacol. Res., 2002, 45, 73-85; Horvath EM *et al.* Drug News Perspect., 2007, 20, 171.; Faro R, *et al.* Ann. Thorac. Surg., 2002, 73, 575.; Kumaran D, *et al.* Brain Res., 2008, 192, 178.)
- 15 Actualmente, se han dado a conocer una serie de solicitudes de patente sobre inhibidor de PARP de ftalazinona-cetona, incluyendo los documentos WO2002036576, WO2004080976 y WO2006021801.

El documento US 2008/0161280 también da a conocer inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

- 20 Aunque se ha dado a conocer una serie de inhibidores de PARP para el tratamiento de tumores, todavía existe la necesidad de desarrollar nuevos compuestos con mejor eficacia y efectos farmacocinéticos. Tras esfuerzos continuados, la presente invención diseña una serie de compuestos de fórmula (I), y encuentra que el compuesto que tiene tal estructura presenta un efecto y una función excelentes.

## 25 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a proporcionar derivados de ftalazinona-cetona de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



- 30 en la que:

A y B se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar arilo, en el que dicho arilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)OR<sup>5</sup>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OC(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y -C(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano y alcoxilo, en el que dicho alquilo o alcoxilo está cada uno sustituido independiente y opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxilo;

D, E o G se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en átomo de nitrógeno y C(R<sup>8</sup>);

45 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está cada uno sustituido independiente y opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcóxicarbonilo;

50 R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está cada uno sustituido independiente y opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcóxicarbonilo;

55 o, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se toman junto con el átomo de N unido para formar heterociclilo, en el que dicho heterociclilo contiene uno o más heteroátomos N, O o S(O)<sub>m</sub>, y dicho heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcóxicarbonilo;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo, heteroarilo, bencilo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_nNR^6R^7$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ , en el que dicho alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o bencilo está cada uno sustituido independiente y opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ ;

m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

Una realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que A y B se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar fenilo.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que  $R^1$  es hidrógeno.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que  $R^1$  es halógeno, preferiblemente átomo de flúor.

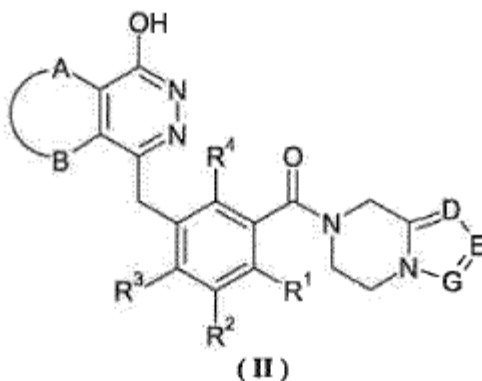
Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  se selecciona cada uno independientemente de átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano,  $-C(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_nNR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ , en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que  $R^8$  es trifluorometilo.

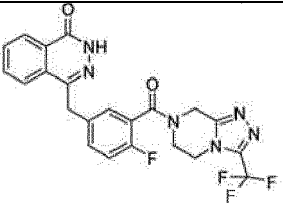
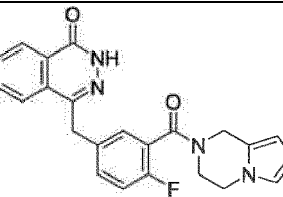
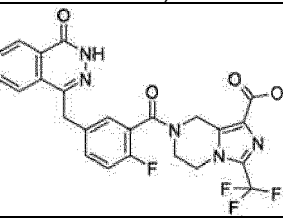
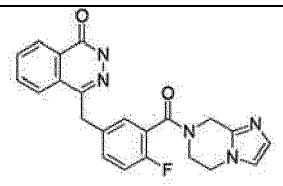
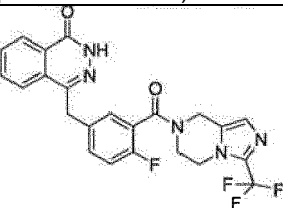
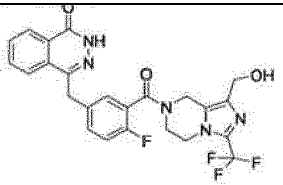
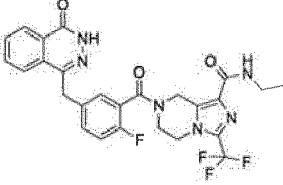
El compuesto de fórmula (I) puede contener átomos de carbono asimétricos, por lo tanto puede existir en forma de diastereoisómero ópticamente puro, mezcla diastereomérica, racemato diastereomérico, una mezcla de racemato diastereomérico o como compuesto meso. La presente invención incluye todas estas formas. Puede aislarse la mezcla diastereomérica, el racemato diastereomérico, o la mezcla de racemato diastereomérico mediante métodos convencionales, tales como cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y cromatografía de líquidos de alta eficacia.

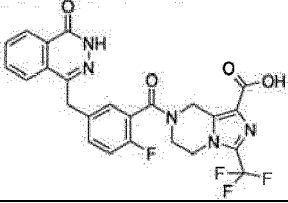
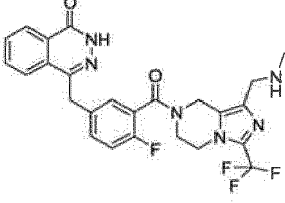
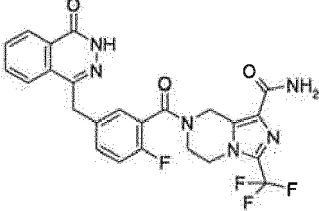
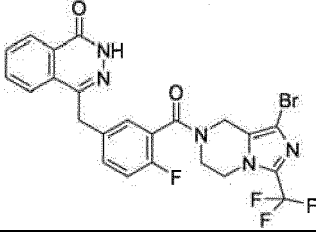
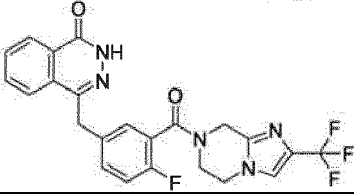
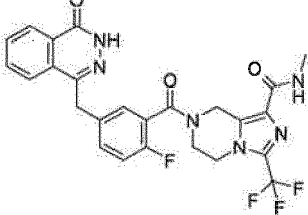
Un experto habitual en la técnica entenderá lo equivalente, es decir que el compuesto 5 de fórmula (I) puede tener también tautómeros. Las formas tautoméricas del compuesto (I) incluyen, pero no se limitan a la estructura representada por la fórmula siguiente (II):

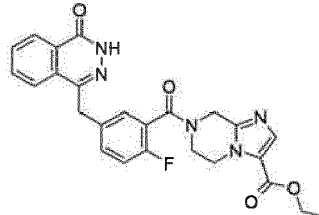
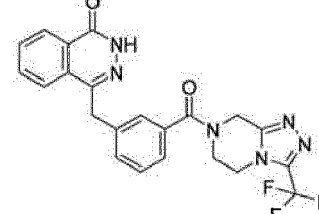
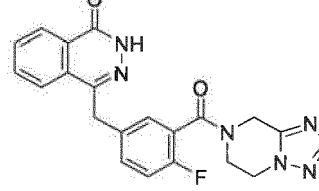
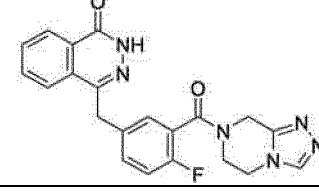
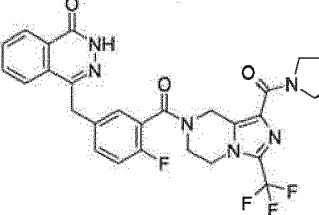
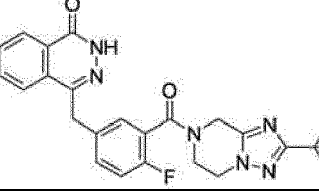
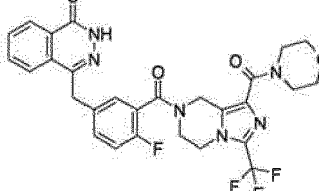


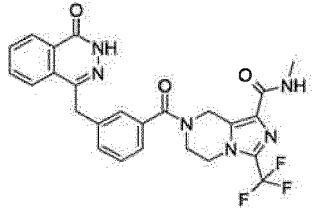
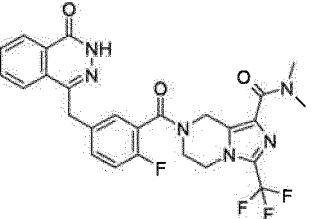
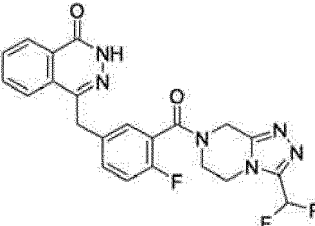
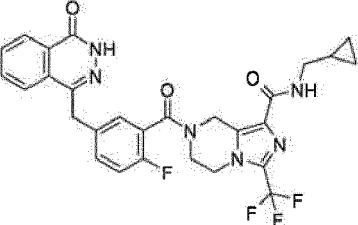
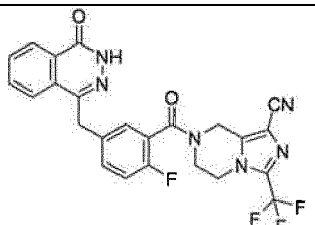
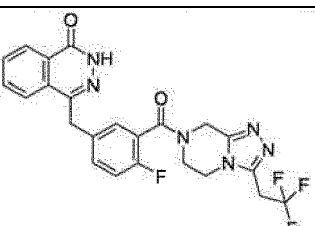
Los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

N.º de ejemplo	Estructura y nombre
----------------	---------------------

1	 <p>4-[[4-fluoro-3-[3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
2	 <p>4-[[3-(3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
3	 <p>7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5Himidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo</p>
4	 <p>4-[[3-(6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-carbonil)-4-fluorofenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
5	 <p>4-[[4-fluoro-3-[3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
6	 <p>4-[[4-fluoro-3-[1-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
7	 <p>N-etil-7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida</p>

8	 <p>ácido 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico</p>
9	 <p>4-[[4-fluoro-3-[1-(metilaminometil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
10	 <p>7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida</p>
11	 <p>4-[[3-[1-bromo-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]-4-fluorofenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
12	 <p>4-[[4-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
13	 <p>7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-N-metil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida</p>

<p>14</p>	 <p>7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-carboxilato de etilo</p>
<p>15</p>	 <p>4-[[3-[3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
<p>16</p>	 <p>4-[[3-(6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-carbonil)-4-fluorofenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
<p>17</p>	 <p>4-[[3-(6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil)-4-fluorofenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
<p>18</p>	 <p>4-[[4-fluoro-3-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
<p>19</p>	 <p>4-[[4-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
<p>20</p>	 <p>4-[[4-fluoro-3-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>

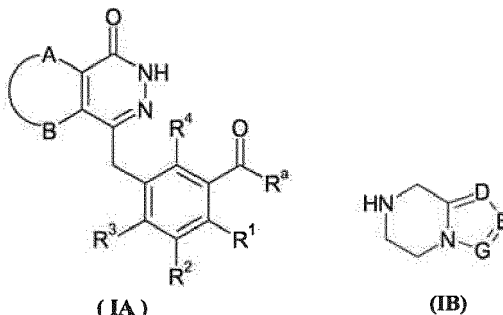
	4-[[4-fluoro-3-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona
21	 <p>N-metil-7-[3-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida</p>
22	 <p>7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida</p>
23	 <p>4-[[3-[3-(difluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]-4-fluorofenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>
24	 <p>N-(ciclopropilmetil)-7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida</p>
25	 <p>7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo</p>
26	 <p>4-[[4-fluoro-3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona</p>



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esta invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

5



10 hidrolizar opcionalmente el compuesto de fórmula (IA) para dar un ácido carboxílico, hacer reaccionar el ácido carboxílico con el compuesto de fórmula (IB) o una sal del mismo en presencia de un agente de condensación tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-N,N',N',N'-tetrametil-urea en condiciones alcalinas para obtener el compuesto de fórmula (I);

en la que:

15 R<sup>a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y alcoxilo;

A, B, D, E, G y R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> se definen como aquellos de la fórmula (I).

20 En otro aspecto, esta presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la preparación de los inhibidores de PARP.

25 En otro aspecto, esta presente invención se refiere a un método para inhibir PARP, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En otro aspecto, esta presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la preparación de un adyuvante en el tratamiento de cáncer o un medicamento que hace que las células tumorales sean sensibles a la radiación ionizante o quimioterapia.

35 En otro aspecto, esta presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso como adyuvante en el tratamiento de cáncer o que hace que las células tumorales sean sensibles a la radiación ionizante o quimioterapia.

40 En otro aspecto, esta presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso como inhibidores de PARP.

45 En otro aspecto, esta presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de hígado y cáncer de colon, en el que dicho medicamento se administra conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco seleccionado del grupo que consiste en temozolomida, adriamicina, taxol, cisplatino, carboplatino, dacarbazina, topotecán, irinotecán, gemcitabina y bevacizumab.

50 También se describen métodos para tratar cáncer, que comprenden administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de hígado y cáncer de colon, en los que dicho compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se administra conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco seleccionado del grupo que consiste en temozolomida, adriamicina, taxol, cisplatino, carboplatino, dacarbazina, topotecán, irinotecán, gemcitabina y bevacizumab.

55 En otro aspecto, esta presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso como medicamento para el tratamiento de cáncer, en los que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata,

cáncer de hígado y cáncer de colon, en los que dicho medicamento se administra conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco seleccionado del grupo que consiste en temozolomida, adriamicina, taxol, cisplatino, carboplatino, dacarbazina, topotecán, irinotecán, gemcitabina y bevacizumab.

5 Además, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según la presente invención, y el portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Y la presente invención se refiere a dicha composición farmacéutica, para su uso como inhibidor de PARP, o como adyuvante en el tratamiento de cáncer o un medicamento que hace que las células tumorales sean sensibles a la radiación ionizante o  
10 quimioterapia, o como medicamento para el tratamiento de cáncer. Y la presente invención se refiere al uso de dicha composición farmacéutica en la preparación de un inhibidor de PARP. Y la presente invención se refiere al uso de dicha composición farmacéutica en la preparación de un adyuvante en el tratamiento de cáncer o un medicamento que hace que las células tumorales sean sensibles a la radiación ionizante o quimioterapia. Y la presente invención se refiere al uso de dicha composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para el tratamiento de  
15 cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de hígado y cáncer de colon, en el que dicha composición farmacéutica se administra conjuntamente con la cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco seleccionado del grupo que consiste en temozolomida, adriamicina, taxol, cisplatino, carboplatino, dacarbazina, topotecán, irinotecán, gemcitabina y bevacizumab.

20

### Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, los términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados que se describen a continuación.

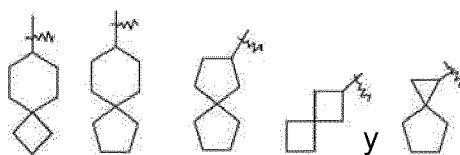
25

“Alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado que incluye grupos C1-C20 de cadena lineal y ramificados. Preferiblemente un grupo alquilo es un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1,2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 1,2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, n-nonilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, n-decilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, y los isómeros de cadena ramificada de los mismos. Más preferiblemente un grupo alquilo es un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, etc. El grupo alquilo puede estar sustituido o no estar sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) pueden estar sustituidos en cualquier punto de unión disponible, preferiblemente el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tior, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, -C(O)OR<sup>5</sup>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -O C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

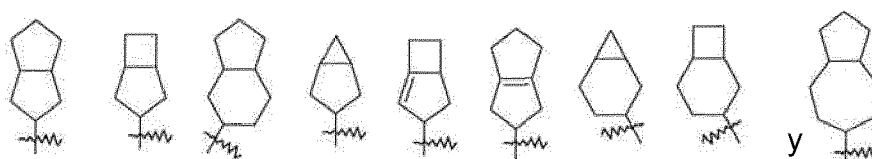
“Cicloalquilo” se refiere a grupo hidrocarbonado monocíclico o policíclico saturado y/o parcialmente insaturado y tiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de cicloalquilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo, etc. Cicloalquilo policíclico incluye el cicloalquilo que tiene un anillo espiro, un anillo condensado y un anillo en puente.

“Espiro-cicloalquilo” se refiere a grupo policíclico con de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (llamado átomo espiro), en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente un espiro-cicloalquilo es de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número del átomo espiro común, el espiro-cicloalquilo se divide en anillo mono-espirocíclico, anillo di-espirocíclico o anillo poli-espirocíclico, preferiblemente se refiere a anillo mono-espirocíclico o anillo di-espirocíclico. Más preferiblemente espiro-cicloalquilo es un anillo espiro monocíclico de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos representativos de espiro-cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a los grupos siguientes:

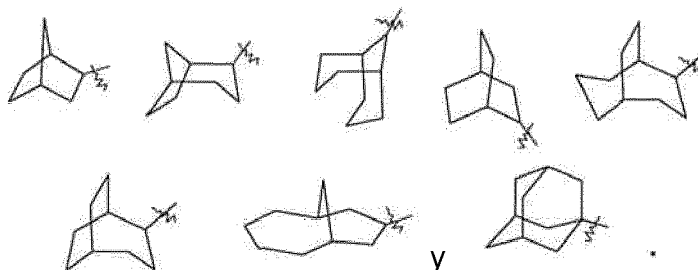
60



5 “Cicloalquilo condensado” se refiere a grupos hidrocarbonados policíclicos con de 5 a 20 miembros, en los que cada anillo en el sistema comparte un par de átomos de carbono adyacentes con el otro anillo, en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente un grupo cicloalquilo condensado es de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de miembros del anillo, el cicloalquilo condensado se divide en cicloalquilo condensado de anillo bicíclico, de anillo tricíclico, de anillo tetracíclico o de anillo policíclico, preferiblemente se refiere a cicloalquilo condensado de anillo bicíclico o de anillo tricíclico. Más preferiblemente cicloalquilo condensado es cicloalquilo condensado de anillo bicíclico de 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos representativos de cicloalquilo condensado incluyen, pero no se limitan a los grupos siguientes:



15 “Cicloalquilo en puente” se refiere a grupo hidrocarbonado policíclico con de 5 a 20 miembros, en el que cada dos anillos en el sistema se comparten con dos átomos de carbono desconectados. Dichos anillos podrían tener uno o más dobles enlaces pero no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente un cicloalquilo en puente es de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de miembros del anillo, el cicloalquilo en puente se divide en anillo bicíclico, anillo tricíclico, anillo tetracíclico o anillo policíclico en puente, preferiblemente se refiere a cicloalquilo en puente de anillo bicíclico, de anillo tricíclico o de anillo tetracíclico, más preferiblemente cicloalquilo en puente de anillo bicíclico o de anillo tricíclico. Los ejemplos representativos de cicloalquilo en puente incluyen, pero no se limitan a los grupos siguientes:



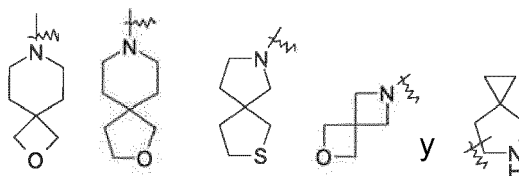
25 Dicho cicloalquilo puede estar condensado con el anillo de arilo, heteroarilo o alquilo heterocíclico, en el que el anillo conectado con la estructura original es el cicloalquilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a indanilacético, tetrahidronaftaleno, benzocicloheptilo, etcétera. Dicho cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido o no estar sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ .

30 “Alqueno” se refiere a un alquilo según se ha definido anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, etc. El grupo alqueno puede estar sustituido o no estar sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son preferiblemente uno o más grupo(s) seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ .

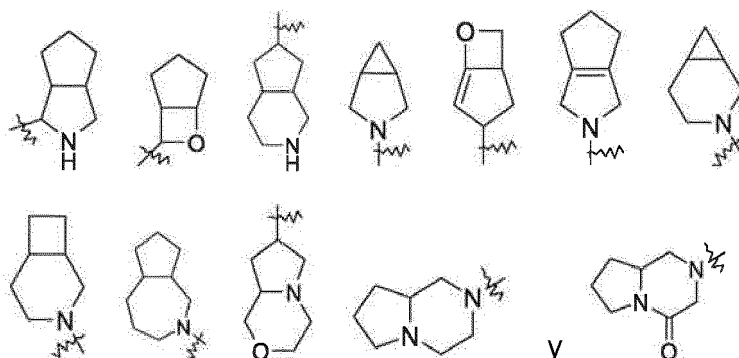
40 “Alquino” se refiere a un alquilo según se ha definido anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono. Por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo, etc. El grupo alquino puede estar sustituido o no estar sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son

preferiblemente uno o más grupo(s) seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ .

5 “Heterociclilo” se refiere a grupo hidrocarbonado monocíclico o policíclico saturado y/o parcialmente insaturado de 3 a 20 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, o  $S(O)_m$  (en la que m es 0, 1 ó 2) como átomos de anillo, pero excluyendo  $-O-O-$ ,  $-O-S-$  o  $-S-S-$  en el anillo, siendo los átomos de anillo restantes C. Preferiblemente, heterociclilo es de 3 a 12 miembros que tiene de 1 a 4 de dichos heteroátomos; más  
10 preferiblemente de 3 a 10 miembros. Los ejemplos representativos de heterociclilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, sulfomorfolinilo, homopiperazinilo, etcétera. Heterociclilo policíclico incluye el heterociclilo que tiene anillo espiro, anillo condensado y anillo en puente. “Espiro-heterociclilo” se refiere a heterociclilo policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (llamado átomo espiro), en el que dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que  
15 consiste en N, O, y  $S(O)_p$  (en la que p es 0, 1 o 2) como átomos de anillo, siendo los átomos de anillo restantes C, en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente un espiro-heterociclilo es de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de átomos espiro en común, espiro-heterociclilo se divide en mono-espiro-heterociclilo, di-espiro-heterociclilo o poli-espiro-heterociclilo, preferiblemente se refiere a mono-espiro-heterociclilo y di-espiro-heterociclilo. Más preferiblemente espiro-heterociclilo es mono-espiro-heterociclilo de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos representativos de espiro-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a los grupos siguientes:



25 “Heterociclilo condensado” se refiere a grupo heterociclilo policíclico de 5 a 20 miembros, en el que cada anillo en el sistema comparte un par de átomos de carbono adyacentes con otro anillo, en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, y en el que dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O,  
30 y  $S(O)_p$  (en la que p es 0, 1 o 2) como átomos de anillo, siendo los átomos de anillo restantes C. Preferiblemente un heterociclilo condensado es de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de miembros de anillo, el heterociclilo condensado se divide en heterociclilo condensado de anillo bicíclico, de anillo tricíclico, de anillo tetracíclico o de anillo policíclico, preferiblemente se refiere a heterociclilo condensado de anillo bicíclico o anillo tricíclico. Más preferiblemente heterociclilo condensado es heterociclilo condensado de anillo bicíclico de 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos representativos de heterociclilo condensado incluyen, pero no se limitan a los grupos siguientes:

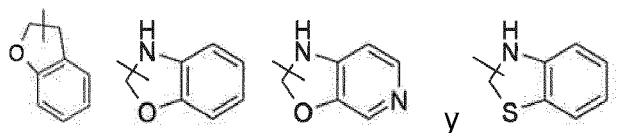


40 “Heterociclilo en puente” se refiere a grupo alquilo heterocíclico policíclico de 5 a 14 miembros, en el que cada dos anillos en el sistema se comparten con otros dos átomos desconectados, dichos anillos podrían tener uno o más dobles enlaces pero no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado, y dichos anillos tienen uno o  
45 más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y  $S(O)_m$  (en la que m es 0, 1 o 2) como átomos de anillo, siendo los átomos de anillo restantes C. Preferiblemente un heterociclilo en puente es de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de miembros de anillo, el heterociclilo en puente se divide en heterociclilo en puente de anillo bicíclico, de anillo tricíclico, de anillo tetracíclico o de anillo policíclico, preferiblemente se refiere a heterociclilo en puente de anillo bicíclico, de anillo tricíclico o de anillo tetracíclico, más preferiblemente heterociclilo en puente de anillo bicíclico o de anillo tricíclico. Los ejemplos representativos de

heterociclilo en puente incluyen, pero no se limitan a los grupos siguientes:



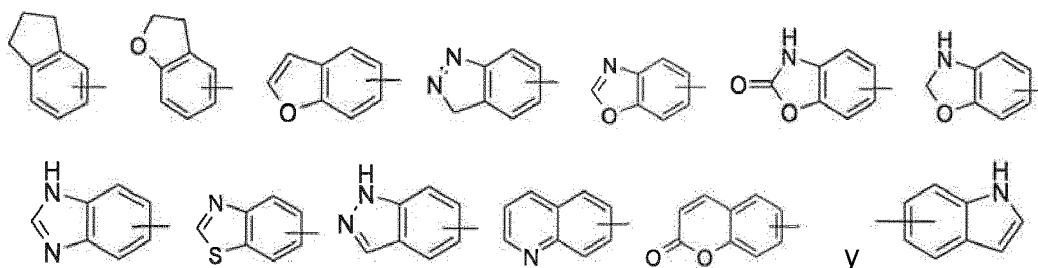
5 Dicho anillo de heterociclilo puede estar condensado con el anillo de arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en el que el anillo conectado con la estructura original es el heterociclilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a los grupos siguientes:



10 etc.

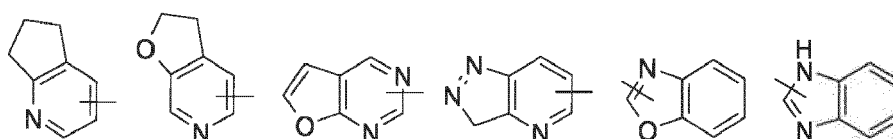
15 El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido o no estar sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son preferiblemente uno o más grupo(s) seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_n$ ,  $C(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ .

20 "Arilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico de 6 a 14 miembros todos de carbono o un anillo policíclico condensado (un sistema de anillos "condensado" significa que cada anillo en el sistema comparte un par de átomos de carbono adyacentes con otro anillo en el sistema), y tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente arilo es de 6 a 10 miembros, tales como fenilo y naftilo. Dicho arilo puede estar condensado con el anillo de heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, en el que el anillo conectado con la estructura original es el arilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a los grupos siguientes:

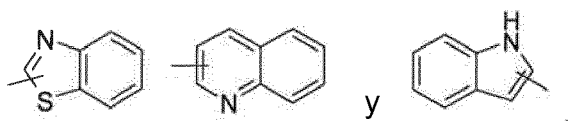


30 El grupo arilo puede estar sustituido o no estar sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_n$ ,  $C(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ .

40 "Heteroarilo" se refiere a un sistema de heteroarilo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N como átomos de anillo y que tiene 5 a 14 átomos anulares. Preferiblemente heteroarilo es de 5 a 10 miembros. Más preferiblemente heteroarilo es de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, y similares. Dicho heteroarilo puede condensarse con el anillo de arilo, heterociclilo o cicloalquilo, en el que el anillo conectado con la estructura original es el heteroarilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a los grupos siguientes,



45



El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no estar sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, -C(O)OR<sup>5</sup>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

“Alcoxilo” se refiere tanto a un grupo -O-(alquilo) como a un grupo -O-(cicloalquilo), en el que el alquilo es según se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, y similares. El alcoxilo puede estar opcionalmente sustituido o no estar sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, -C(O)OR<sup>5</sup>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

“Hidroxilo” se refiere a un grupo -OH.

“Halógeno” se refiere a átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

“Amino” se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>.

“Ciano” se refiere a un grupo -CN.

“Nitro” se refiere a un grupo -NO<sub>2</sub>.

“Bencilo” se refiere a un grupo -CH<sub>2</sub>-(fenilo).

“Oxo” se refiere a un grupo =O.

“Carboxilo” se refiere a un grupo -C(O)OH.

“Alcoxicarbonilo” se refiere a un grupo -C(O)O(alquilo) o (cicloalquilo), en el que el alquilo y el cicloalquilo son según se han definido anteriormente.

“Opcional” o “de manera opcional” significa que el acontecimiento o circunstancia descrita posteriormente puede producirse, pero no es necesario que se produzca, y la descripción incluye los ejemplos de acontecimientos o circunstancias que pueden o no pueden producirse. Por ejemplo, “el grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con un alquilo” significa que un grupo alquilo puede estar, pero no es necesario que esté presente, y la descripción incluye el caso de que el grupo heterocíclico esté sustituido con un alquilo y el grupo heterocíclico no esté sustituido con un alquilo.

“Sustituido” se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en el grupo, preferiblemente hasta 5, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de hidrógeno sustituidos independientemente con un número correspondiente de sustituyentes. No es necesario aclarar que los sustituyentes se presentan en su única posición química posible. El experto en la técnica es capaz de determinar si la sustitución es posible o imposible sin dedicar un esfuerzo excesivo mediante experimentación o teoría. Por ejemplo, la combinación de un grupo amino o hidroxilo que tiene hidrógenos libres y átomos de carbono que tienen enlaces insaturados (tales como olefínicos) puede ser inestable.

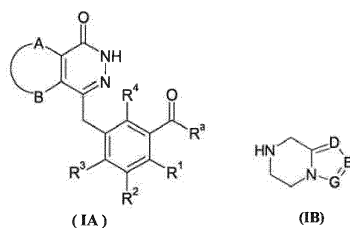
Una “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en la presente invención o sus sales fisiológica/farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos y otros componentes químicos tales como portadores y excipientes fisiológica/farmacéuticamente aceptables. El objetivo de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, que propicio para la absorción del principio activo y de este modo muestra actividad biológica.

m, n y R<sup>5</sup> a R<sup>7</sup> se definen como aquellos en los compuestos de fórmula (I).

## MÉTODO DE SÍNTESIS DEL COMPUESTO EN LA PRESENTE INVENCION

Para completar los objetivos de la invención, la presente invención se aplica a la siguiente solución técnica:

Un método de preparación de los compuestos de fórmula (I) de la invención o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende las etapas de:



hidrolizar opcionalmente el compuesto de fórmula (IA) para dar un ácido carboxílico, después hacer reaccionar el ácido carboxílico con el compuesto de fórmula (IB) o sal del mismo en presencia de un reactivo de condensación tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-urea en condiciones alcalinas para obtener el compuesto de fórmula (I); en la que:

R<sup>a</sup> se selecciona de hidroxilo, halógeno o alcoxilo;

A, B, D, E, G y R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> se definen como aquellos de la fórmula (I).

La reacción de condensación anterior se lleva a cabo entre un compuesto de ácido y un compuesto de amina en presencia de un agente de condensación en condiciones básicas, en la que el reactivo de condensación se selecciona del grupo que consiste en N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), preferiblemente tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU); se proporcionan condiciones alcalinas mediante una base orgánica o inorgánica, en la que la base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en diisopropiletilamina, piridina, trietilamina, hexahidropiridina, N-metil-piperazina, 4-dimetilaminopiridina, etc., preferiblemente diisopropiletilamina; en la que el disolvente usado se selecciona del grupo que consiste en tolueno, benceno, diclorometano, tetrahidrofurano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o la mezcla de los disolventes anteriores, preferiblemente N,N-dimetilformamida; la temperatura de reacción se controla entre -80°C y 100°C, preferiblemente entre 0°C y 60°C; el tiempo de reacción se controla normalmente entre 1 minuto y 72 horas, preferiblemente entre 15 minutos y 24 horas.

### Realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, pero los ejemplos no deben considerarse como que limitan el alcance de la invención.

### Ejemplos

Se identificó la estructura del compuesto mediante RMN y/o EM. Se dieron los desplazamientos químicos de RMN ( $\delta$ ) en 10<sup>-6</sup> (ppm). Se determina la RMN mediante una máquina Bruker AVANCE-400. Los disolventes eran dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>), cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

Se determinó la EM mediante un espectrómetro de masas de FINNIGAN LCQAd (ESI) (fabricante: Thermo, tipo: Finnigan LCQ advantage MAX).

Se determinó la HPLC en un espectrómetro de cromatografía de líquidos de alta eficacia Agilent 1200DAD (columna cromatográfica Sunfire C18 150x4,6 mm) y un espectrómetro de cromatografía de líquidos de alta eficacia Waters 2695-2996 (columna cromatográfica Gemini C18 150x4,6 mm). Se determinó la Cl<sub>50</sub> mediante un NovoStar ELIASA (BMG Co., Alemania);

El gel de sílice en capa fina usó placa de gel de sílice Qingdao GF254 es o Yantai Huanghai HSGF254. La dimensión de las placas usadas en CCF era de 0,15 mm a 0,2 mm, y la dimensión de las placas usadas en cromatografía en capa fina para la purificación del producto eran de 0,4 mm a 0,5 mm.

La cromatografía en columna usó generalmente gel de sílice Yantai Huanghai con 200 a 300 de malla como portador.

Puede prepararse el material de partida conocido de la invención mediante el método de síntesis convencional en la técnica anterior, o puede adquirirse de ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc o Dari chemical Company, etc.

A menos que se especifique lo contrario en los ejemplos, las siguientes reacciones se hicieron bajo una atmósfera de argón o una atmósfera de nitrógeno.

El término “atmósfera de argón” o “atmósfera de nitrógeno” se refiere a que el matraz de la reacción está equipado con una bombona que tiene 1 L de argón o nitrógeno.

- 5 En las reacciones de hidrogenación, el sistema de reacción se puso a vacío y se rellenó con hidrógeno, y se repitió tres veces la operación anterior.

Las reacciones en microondas se realizaron en un reactor de microondas CEM Discover-S 908860.

- 10 A menos que se especifique lo contrario en los ejemplos, la disolución usada en las reacciones siguientes se refiere a una disolución acuosa.

A menos que se especifique lo contrario en los ejemplos, la temperatura de reacción en la reacción siguiente era temperatura ambiente.

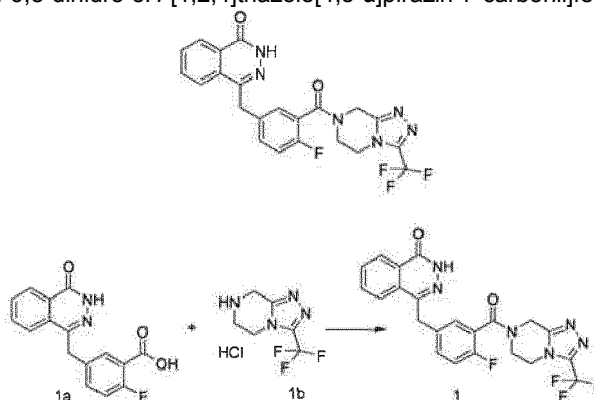
- 15 La temperatura ambiente es la temperatura de reacción más apropiada, que es 20°C a 30°C.

Se monitorizó el proceso de reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF), el sistema de disolvente de desarrollo incluía: A: sistema de diclorometano y metanol, B: sistema de n-hexano y acetato de etilo, C: sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, D: acetona. La razón del volumen del disolvente se ajustó según la polaridad de los compuestos.

El sistema de elución de purificación de los compuestos mediante cromatografía en columna y cromatografía en capa fina incluía: A: sistema de diclorometano y metanol, B: sistema de n-hexano y acetato de etilo, la razón del volumen del disolvente se ajustó según la polaridad de los compuestos, y a veces también puede añadirse un reactivo poco alcalino tal como trietilamina o un reactivo ácido tal como ácido acético.

Ejemplo 1

- 30 4-[[4-fluoro-3-[3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona



- 35 Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[[4-oxo-3H-ftalazin-1-il]metil]benzoico **1a** (150 mg, 0,50 mmol, preparado según un método conocido dado a conocer en la “solicitud de patente WO2004080976”) en 2 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (284 mg, 0,75 mmol), clorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina **1b** (138 mg, 0,60 mmol, preparado según un método conocido dado a conocer en la “solicitud de patente WO2004080958”) y N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[4-fluoro-3-[3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **1** (25 mg, rendimiento del 10,6%) como un sólido blanco.

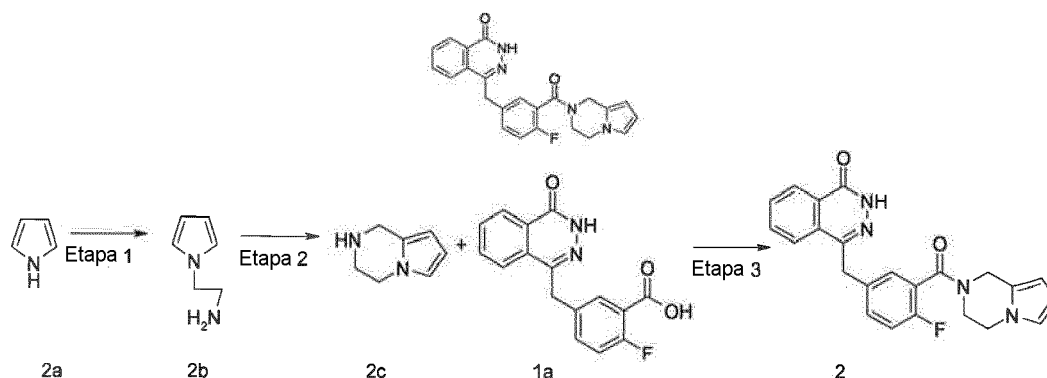
- 45 EM m/z (ESI): 473,2 [M+1]

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,04 (s a, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,20 (m, 2H)

- 50 Ejemplo 2

4-[[3-(3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona





## Etapa 1

5

## 2-pirrol-1-il-etanamina

Se disolvió pirrol **2a** (12 g, 17,90 mmol) en 150 ml de acetonitrilo, seguido por la adición de clorhidrato de 2-cloroetilamina (24,60 g, 21,20 mmol), hidróxido de sodio (0,50 g, 4 mmol) y hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (2,40 g, 7 mmol). Después de agitar durante 4 horas en condiciones de reflujo, se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C y se hizo reaccionar durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener 2-pirrol-1-il-etanamina **2b** (8 g, rendimiento del 41,0%) como un aceite de color amarillo claro.

## Etapa 2

15

1,2,3,4-tetrahidropirrolo [1,2- $\alpha$ ]pirazina

Se disolvió 2-pirrol-1-il-etanamina **2b** (2 g, 18 mmol) en 40 ml de etanol, seguido por la adición de disolución de formaldehído (al 40%, 1,5 ml, 18 mmol) y una adición lenta gota a gota de 1 ml de ácido trifluoroacético. Se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C durante 15 minutos, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 50 ml de acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **2c** (1,60 g, rendimiento del 72,7%) como un aceite de color amarillo claro.

25

## Etapa 3

4-[[3-(3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-2-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona

Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[[4-oxo-3H-ftalazin-1-il]metil]benzoico **1a** (300 mg, 1 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (568 mg, 1,50 mmol), 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **2c** (210 mg, 1,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (350 ml, 2 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[3-(3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-2-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **2** (15 mg, rendimiento del 3,7%) como un sólido blanco.

35

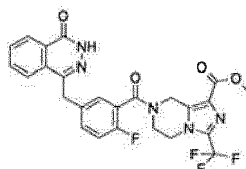
EM m/z (ESI): 403,1 [M+1]

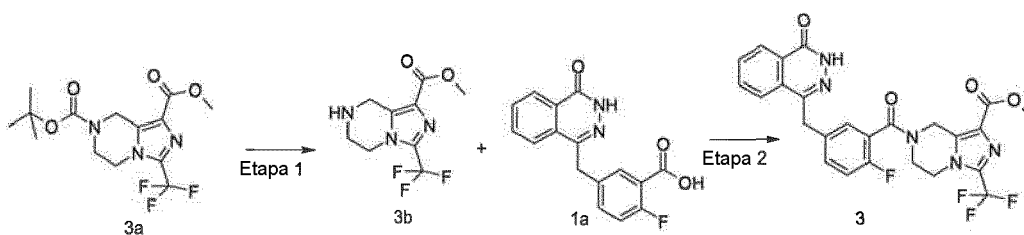
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,19 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,85 (m, 1H)

## Ejemplo 3

45

## 7-[2-fluoro-5-[[4-oxo-3H-ftalazin-1-il]metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo





Etapa 1

5 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxilato de metilo

Se disolvió 3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1,7-dicarboxilato de O7-terc-butilo y O1-metilo **3a** (600 mg, 1,72 mmol, preparado según un método conocido dado a conocer en la "solicitud de patente WO2009082881") en 20 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 M). Después de agitar durante 5 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se le añadieron 50 ml de diclorometano. Se añadió disolución saturada de bicarbonato de sodio gota a gota a la mezcla de reacción hasta que el pH fue de 8. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxilato de metilo **3b** en bruto (430 mg) como un sólido blanco. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

15 Etapa 2

7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo

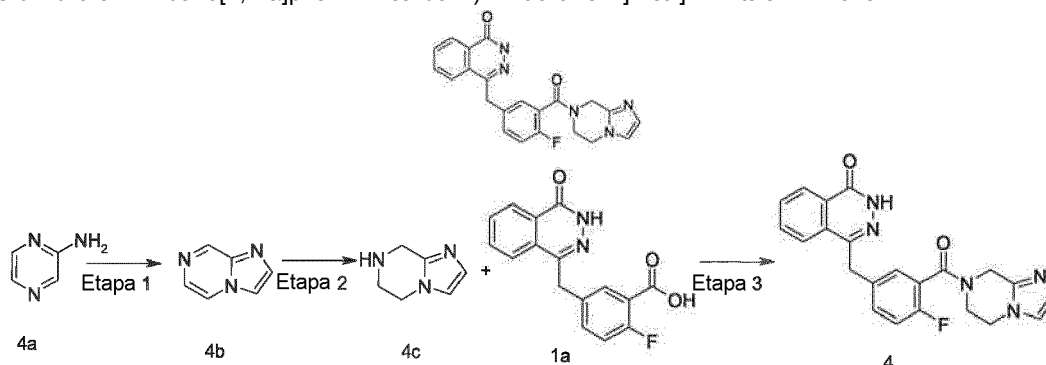
20 Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (300 mg, 1 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (568 mg, 1,50 mmol), 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxilato de metilo **3b** en bruto (300 mg, 1,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxilato de metilo **3** (120 mg, rendimiento del 23,0%) como un sólido de color amarillo claro.

30 EM m/z (ESI): 530,1 [M+1]

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,48 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,00 (s, 3H)

35 Ejemplo 4

4-[[3-(6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona



40 Etapa 1

imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina

45 Se disolvió pirazin-2-amina **4a** (5 g, 52 mmol) en una disolución al 40% de 2-cloroacetaldehído (15 ml, 78 mmol), seguido por la adición de bicarbonato de sodio (6,60 g, 78 mmol). Después de agitar durante 48 horas a 100°C, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se le añadieron 100 ml de una disolución saturada de

carbonato de potasio, y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **4b** (3 g, rendimiento del 50,0%) como un sólido marrón.

5 EM m/z (ESI): 120,1 [M+1]

Etapa 2

5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina

10 Se disolvió imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **4b** (500 mg, 4,20 mmol) en 5 ml de 2-metoxietanol, seguido por la adición de dióxido de platino (100 mg, 0,36 mmol), y se purgó el reactor con hidrógeno tres veces. Después de agitar durante 12 horas, se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **4c** (200 mg, rendimiento del 38,7%) como un aceite amarillo.

15 EM m/z (ESI): 124,1 [M+1]

Etapa 3

20 4-[[3-(6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona

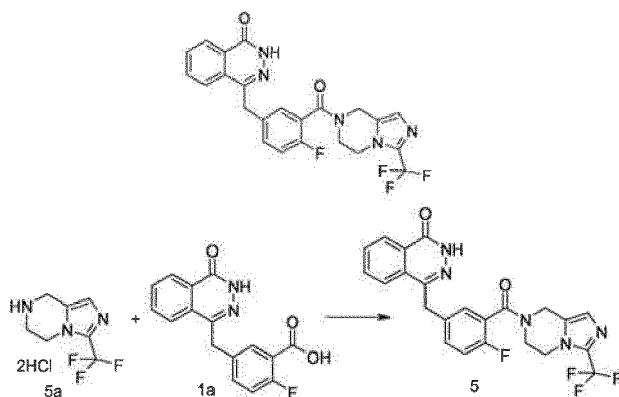
25 Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (323 mg, 1,08 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (614 mg, 1,63 mmol), 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **4c** (200 mg, 1,63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,16 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[3-(6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **4** (10 mg, rendimiento del 2,3%) como un sólido blanco.

30 EM m/z (ESI): 404,1 [M+1]

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,07 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,01 (t, 1H), 4,73 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,34 (m, 2H)

35 Ejemplo 5

4-[[4-fluoro-3-[3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona



40 Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (500 mg, 1,68 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (955 mg, 2,52 mmol), clorhidrato de 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazina **5a** (457 mg, 2 mmol, preparado según un método conocido dado a conocer en la "solicitud de patente WO2009082881") y N,N-diisopropiletilamina (0,6 ml, 3,36 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[4-fluoro-3-[3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **5** (400 mg, rendimiento del 50,5%) como un sólido blanco.

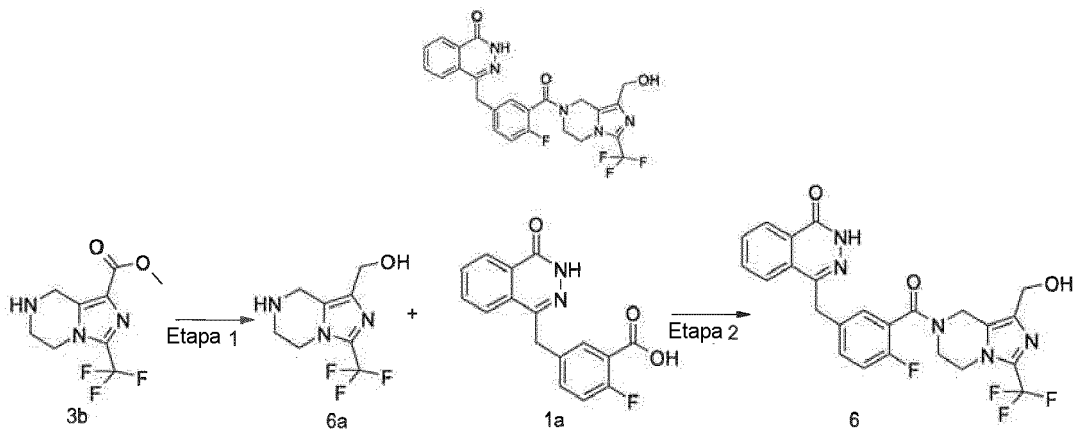
50 EM m/z (ESI): 472,1 [M+1]

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,81 (s a, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 5,00 (m, 1H),

4,64 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (s, 1H)

Ejemplo 6

5 4-[[4-fluoro-3-[1-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona



10 Etapa 1

[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-il]metanol

15 Se disolvió 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxilato de metilo **3b** (315 mg, 1,26 mmol) en 10 ml de etanol, seguido por la adición de borohidruro de sodio (240 mg, 6,33 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se le añadió la mezcla de reacción gota a gota ácido clorhídrico 2 M hasta que no se generó gas en la mezcla de reacción. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener [3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-il]metanol **6a** en bruto (230 mg) como un sólido blanco. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

20 Etapa 2

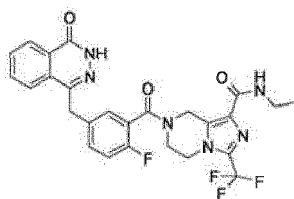
4-[[4-fluoro-3-[1-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona

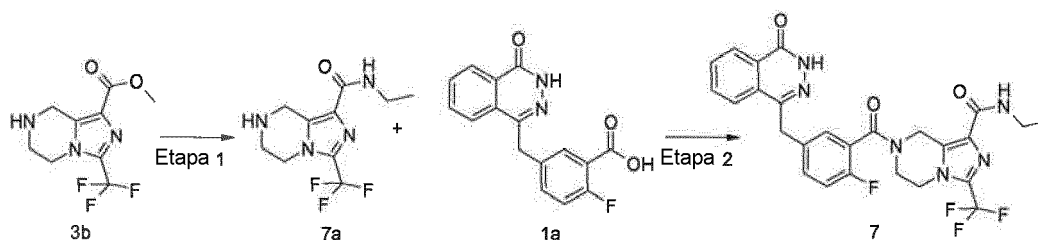
25 Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (372 mg, 1,25 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de N-hidroxibenzotriazol (85 mg, 0,63 mmol), [3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-il]metanol **6a** (277 mg, 1,25 mmol), clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (359 mg, 1,88 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,5 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[4-fluoro-3-[1-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **6** (400 mg, rendimiento del 64,0%) como un sólido blanco. EM m/z (ESI): 502,2 [M+1]

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,81 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 3H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,32-4,25 (m, 4H), 4,16-4,10 (m, 1H), 2,05 (s, 1H)

Ejemplo 7

40 N-etil-7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida





## Etapa 1

5

N-etil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

Se disolvió 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxilato de metilo **3b** (1 g, 4 mmol) en 40 ml de disolución de etilamina (al 60%). Después de agitar a 50°C durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener N-etil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida **7a** en bruto (1,15 g) como un sólido blanco. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

EM m/z (ESI): 263,1 [M+1]

## 15 Etapa 2

N-etil-7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida

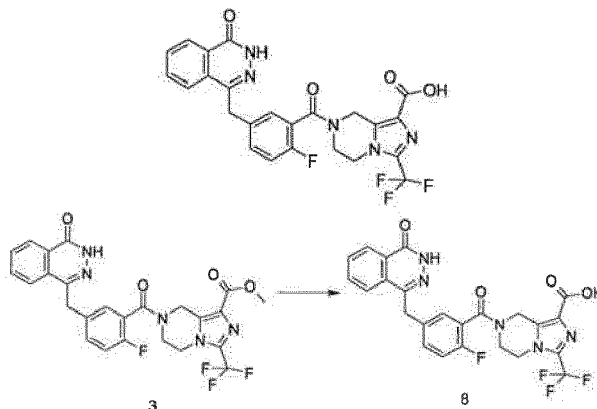
Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (250 mg, 0,84 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (480 mg, 1,26 mmol), N-etil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida **7a** en bruto (242 mg, 0,92 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,68 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se le añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de H<sub>2</sub>O, y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se concentró a presión reducida, se le añadieron 100 ml de acetato de etilo, se lavó de forma sucesiva con disolución saturada de bicarbonato de sodio (40 ml), disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener N-etil-7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida **7** (200 mg, rendimiento del 43,9%) como un sólido blanco.

EM m/z (ESI): 543,2 [M+1]

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,38 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,29 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 1,27 (m, 3H)

## Ejemplo 8

40 Ácido 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxílico



45 Se disolvió 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-

carboxilato de metilo **3** (30 mg, 0,057 mmol) en 1,5 ml de un disolvente mixto de tetrahidrofurano, metanol y agua (V/V/V = 1:1:1), seguido por la adición de hidróxido de sodio (10 mg, 0,25 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se le añadió a la mezcla de reacción gota a gota ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH fue de 2. Se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (15 ml x 2). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener ácido 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxílico **8** (10 mg, rendimiento del 34,4%) como un sólido de color amarillo claro.

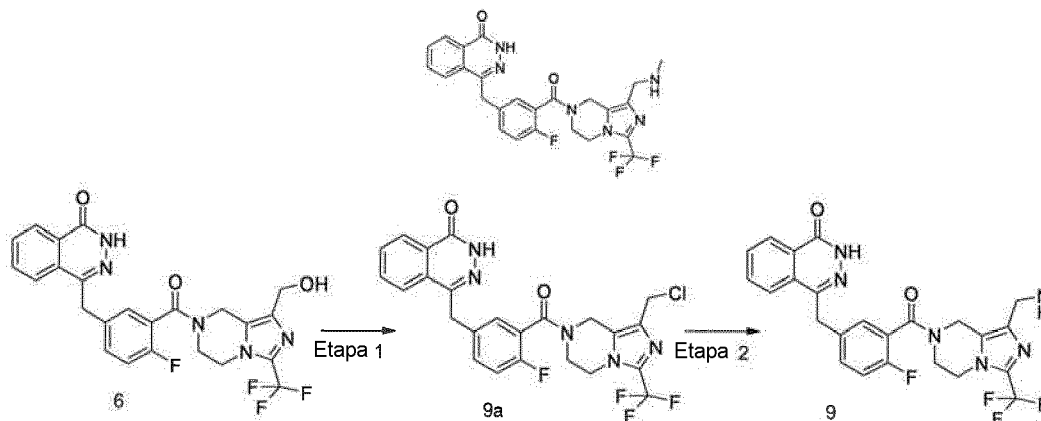
10 EM m/z (ESI): 516,5 [M+1]

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,36 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,41 (m, 6H)

15 Ejemplo 9

4-[[4-fluoro-3-[1-(metilaminometil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona

20



Etapa 1

25 4-[[3-[1-(clorometil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona

30 Se disolvió 4-[[4-fluoro-3-[1-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona **6** (200 mg, 0,40 mmol) en 5 ml de cloruro de tionilo. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 10 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 4-[[3-[1-(clorometil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona **9a** (200 mg, rendimiento del 96,6%) como un sólido amarillo.

35

EM m/z (ESI): 520,1 [M+1]

Etapa 2

40 4-[[4-fluoro-3-[1-(metilaminometil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona

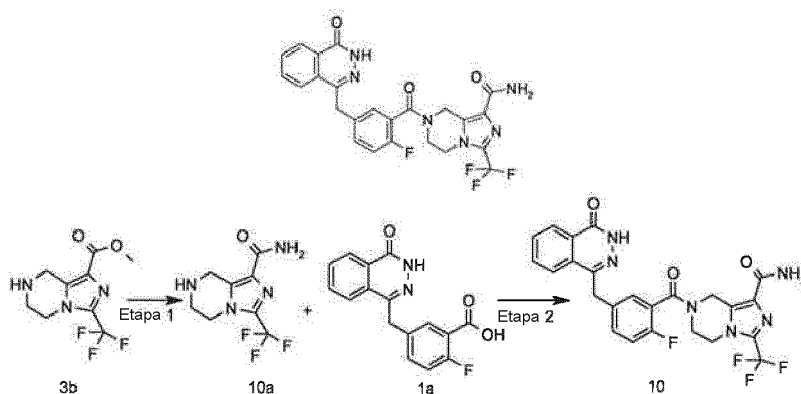
45 Se disolvió 4-[[3-[1-(clorometil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona **9a** (372 mg, 1,25 mmol) en 5 ml de acetonitrilo, seguido por la adición de 0,6 ml de una disolución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano y carbonato de potasio (159 mg, 1,15 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas. Se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[4-fluoro-3-[1-(metilaminometil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona **9** (20 mg, rendimiento del 10,1%) como un sólido amarillo. EM m/z (ESI): 515,2 [M+1]

50

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,87 (s a, 1H), 8,35-8,42 (m, 1H), 7,72-7,81 (m, 3H), 7,35-7,43 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 5,01-5,02 (m, 1H), 3,99-4,28 (m, 6H), 3,71-3,72 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,74 (d, 3H), 2,03-2,05 (m, 1H)

## Ejemplo 10

5 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida



10 Etapa 1

3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5, $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida

15 Se añadieron 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxilato de metilo **3b** (250 mg, 1 mmol) y 10 ml de hidróxido de amonio en un tubo sellado de 20 ml. Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C y se hizo reaccionar durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida **10a** en bruto (240 mg) como un sólido blanco. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

20 EM m/z (ESI): 235,1 [M+1]

Etapa 2

25 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida

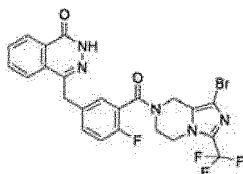
30 Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (150 mg, 0,50 mmol) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de *O*-(1-benzotriazolil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (285 mg, 0,75 mmol), 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida **10a** en bruto (130 mg, 0,55 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se le añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con diclorometano (60 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se concentró a presión reducida, se le añadieron 100 ml de acetato de etilo, se lavó de forma sucesiva con H<sub>2</sub>O (40 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-carboxamida **10** (50 mg, rendimiento del 20,0%) como un sólido blanco.

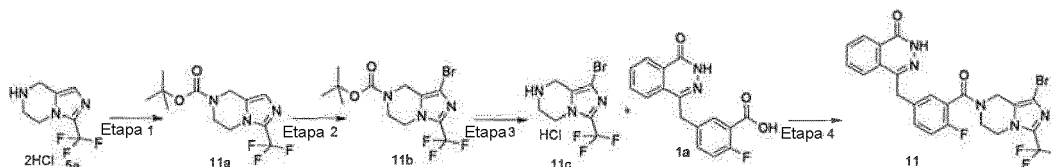
35 EM m/z (ESI): 515,1 [M+1]

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,49 (m, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,23 (m, 4H)

## Ejemplo 11

45 4-[[3-[1-bromo-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona





## Etapa 1

5 3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió clorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina **5a** (2,20 g, 8,30 mmol) en 20 ml de diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (4,6 ml, 33,20 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,70 g, 12,50 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se le añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se lavó de forma sucesiva con disolución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **11a** (2,20 g, rendimiento del 91,7%) como un sólido marrón claro.

15 EM m/z (ESI): 292,1 [M+1]

## Etapa 2

20 1-bromo-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **11a** (370 mg, 1,27 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano, seguido por la adición de N-bromosuccinimida (453 mg, 2,54 mmol) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 12 horas. Se le añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 1-bromo-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **11b** en bruto (510 mg) como un aceite de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

30 EM m/z (ESI): 372,0 [M+1]

## Etapa 3

35 clorhidrato de 1-bromo-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina

Se disolvió 1-bromo-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **11b** en bruto (470 mg, 1,27 mmol) en 50 ml de una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Después de agitar durante 4 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener clorhidrato de 1-bromo-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina **11c** (220 mg, rendimiento del 56,5%) como un aceite de color amarillo claro.

## Etapa 4

45 4-[[3-[1-bromo-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carbonil]-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona

Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (210 mg, 0,70 mmol) en 30 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (360 mg, 0,95 mmol), clorhidrato de 1-bromo-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina **11c** (214 mg, 0,70 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,10 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se le añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con diclorometano (80 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se concentró a presión reducida, se le añadieron 100 ml de acetato de etilo, se lavó de forma sucesiva con disolución saturada de carbonato de sodio (40 ml), H<sub>2</sub>O (40 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[3-[1-bromo-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carbonil]-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona **11** (185 mg, rendimiento del 48,0%) como un sólido blanco.

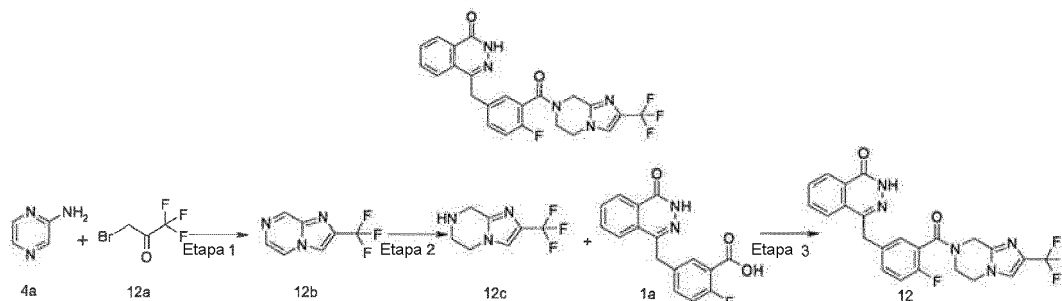
EM m/z (ESI): 552,0 [M+1]

60 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,48 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,48



(m, 4H)

Ejemplo 12

5 4-[[4-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona

## 10 Etapa 1

2-(trifluorometil)imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina

15 Se disolvió pirazin-2-amina **4a** (5,25 g, 55,20 mmol) en 120 ml de etanol, seguido por la adición de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona **12a** (5,7 ml, 55,20 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separó. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener 2-(trifluorometil)imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **12b** (2,40 g, rendimiento del 22,8%) como un sólido amarillo.

EM m/z (ESI): 188,0 [M+1]

## 25 Etapa 2

2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina

30 Se disolvió 2-(trifluorometil)imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **12b** (2,40 g, 12,55 mmol) en 100 ml de metanol, seguido por la adición de Pd-C (al 10%, 480 mg), y se purgó el reactor con hidrógeno tres veces. Después de agitar durante 12 horas, se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta de filtración con metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **12c** (2,30 g, rendimiento del 95,8%) como un aceite amarillo.

## 35 Etapa 3

4-[[4-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona

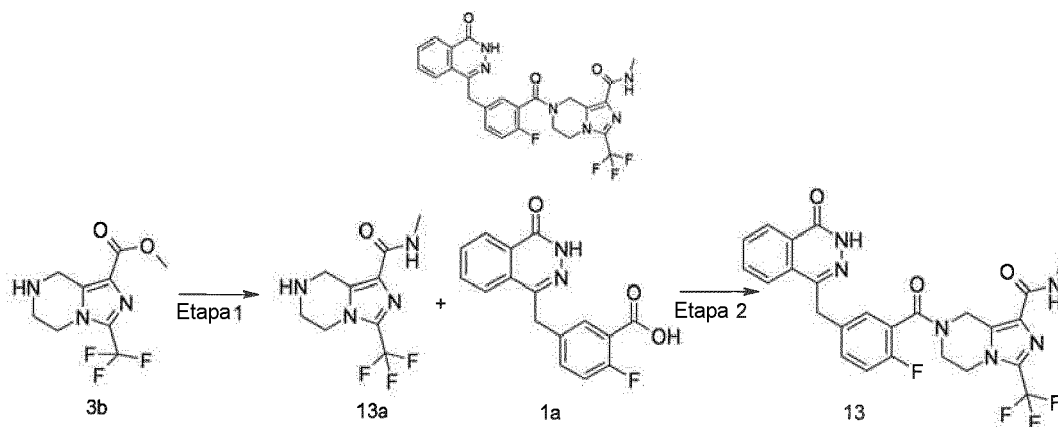
40 Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (500 mg, 1,68 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (830 mg, 2,52 mmol), 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazina **12c** (384 mg, 2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 5 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución A para obtener 4-[[4-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **12** (200 mg, rendimiento del 25,0%) como un sólido blanco.

EM m/z (ESI): 472,1[M+1]

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,73 (m, 2H)

Ejemplo 13

## 55 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-N-metil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida



## Etapa 1

5

N-metil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

Se disolvió 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo **3b** (500 mg, 2 mmol) en 8 ml de disolución de metilamina (a del 20% al 30%), se añadió a un tubo sellado de 20 ml. Después de agitar a 60°C durante 6 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener N-metil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida **13a** en bruto (498 mg) como un sólido blanco. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

EM m/z (ESI): 249,1 [M+1]

15

## Etapa 2

7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoyl]-N-metil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

20

Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (598 mg, 2 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de 1-hidroxibenzotriazol (135 mg, 1 mmol), N-metil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida **13a** en bruto (498 mg, 2 mmol), clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (573 mg, 3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (774 mg, 6 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 30 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoyl]-N-metil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida **13** (650 mg, rendimiento del 61,0%) como un sólido blanco.

30

EM m/z (ESI): 529,1 [M+1]

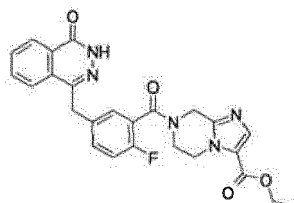
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36-8,34 (t, 1H), 7,96-7,94 (d, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,22-7,15 (dd, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,39 (d, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,85 (d, 3H)

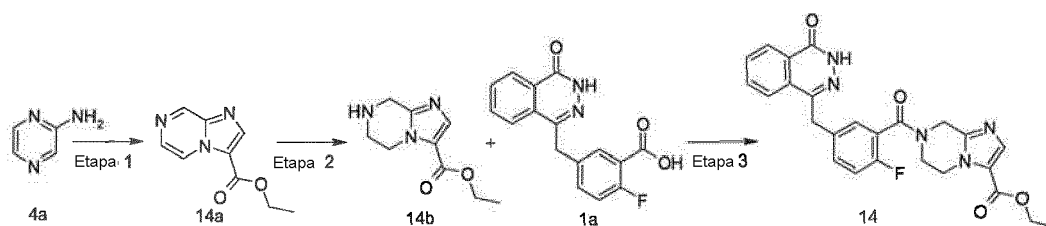
35

## Ejemplo 14

7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoyl]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-carboxilato de etilo

40





## Etapa 1

5 imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-3-carboxilato de etilo

Se disolvió pirazin-2-amina **4a** (1 g, 10 mmol) en 50 ml de dimetil éter de etilenglicol, seguido por la adición de 50 ml de metanol y 3-bromo-2-oxo-propionato (2,30 g, 12 mmol). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos hasta que precipitó un sólido. Se filtró la mezcla de reacción, y se lavó la torta de filtración con éter (10 ml x 3). Se disolvió el sólido en 50 ml de etanol anhidro y se puso a reflujo la disolución durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 100 ml de diclorometano, se lavó de forma sucesiva con disolución saturada de carbonato de sodio (40 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-3-carboxilato de etilo **14a** (0,55 g, rendimiento del 28,9%) como un sólido marrón.

EM m/z (ESI): 192,1 [M+1]

## Etapa 2

20 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-3-carboxilato de etilo

Se disolvió imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-3-carboxilato de etilo **14a** (550 mg, 2,76 mmol) en 30 ml de metanol, seguido por la adición de Pd-C (al 10%, 100 mg), y se purgó el reactor con hidrógeno tres veces. Después de agitar durante 3 horas, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-3-carboxilato de etilo **14b** (480 mg, rendimiento del 87,6%) como un aceite amarillo.

EM m/z (ESI): 196,1 [M+1]

## 30 Etapa 3

7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-3-carboxilato de etilo

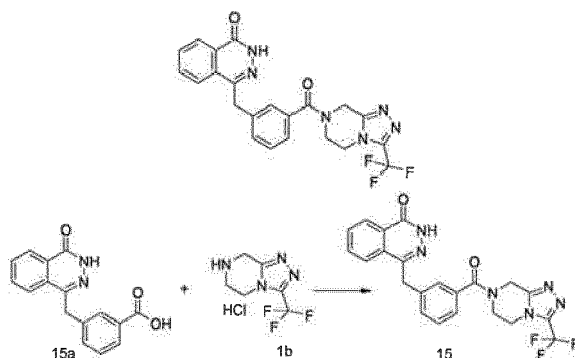
Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (300 mg, 1 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (570 mg, 1,50 mmol), 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-3-carboxilato de etilo **14b** (200 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 2 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se le añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con diclorometano (80 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se concentró a presión reducida, se le añadieron 100 ml de acetato de etilo, se lavó de forma sucesiva con disolución saturada de carbonato de sodio (40 ml), H<sub>2</sub>O (40 ml), disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-3-carboxilato de etilo **14** (280 mg, rendimiento del 58,6%) como un sólido blanco.

EM m/z (ESI): 476,1 [M+1]

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,53 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,27 (m, 4H), 1,26 (t, 3H)

## 50 Ejemplo 15

## 4-[[3-[3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona



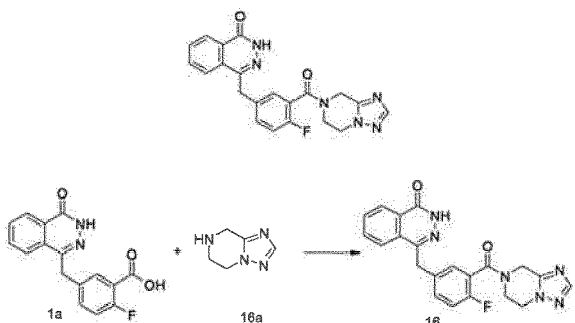
Se disolvió ácido 3-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoico **15a** (300 mg, 1,07 mmol, preparado según un método conocido dado a conocer en la "solicitud de patente WO2004080976") en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de *O*-(1-benzotriazolil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (730 mg, 1,93 mmol), clorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazina **1b** (269 mg, 1,40 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,9 ml, 5,30 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se le añadieron a la mezcla de reacción 15 ml de  $H_2O$ , se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[3-(3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil]fenil)metil]-2*H*-ftalazin-1-ona **15** (100 mg, rendimiento del 20,6%) como un sólido blanco.

EM m/z (ESI): 455,1 [M+1]

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10,30 (s a, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,12 (m, 2H)

Ejemplo 16

4-[[3-(6,8-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona



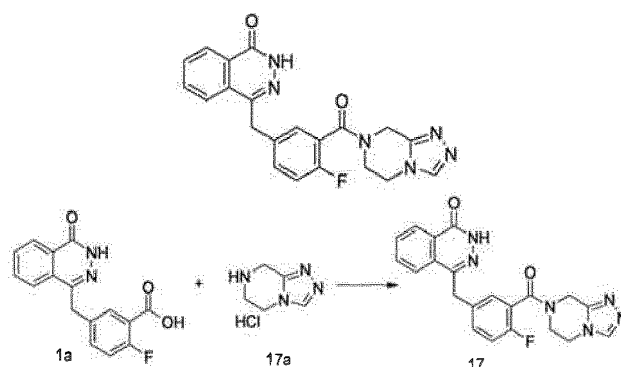
Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (360 mg, 1,20 mmol) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de *O*-(1-benzotriazolil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (600 mg, 1,80 mmol), 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirazina **16a** (150 mg, 1,20 mmol, preparado según un método conocido dado a conocer en la "solicitud de patente WO2009090055") y *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,40 mmol). Después de agitar durante 20 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[3-(6,8-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona **16** (100 mg, rendimiento del 21,0%) como un sólido amarillo.

EM m/z (ESI): 405,1 [M+1]

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10,47 (s a, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 7,99-1,77 (m, 4H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,30-7,12 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,37-4,28 (m, 4H), 3,77-3,73 (m, 2H)

Ejemplo 17

4-[[3-(6,8-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona



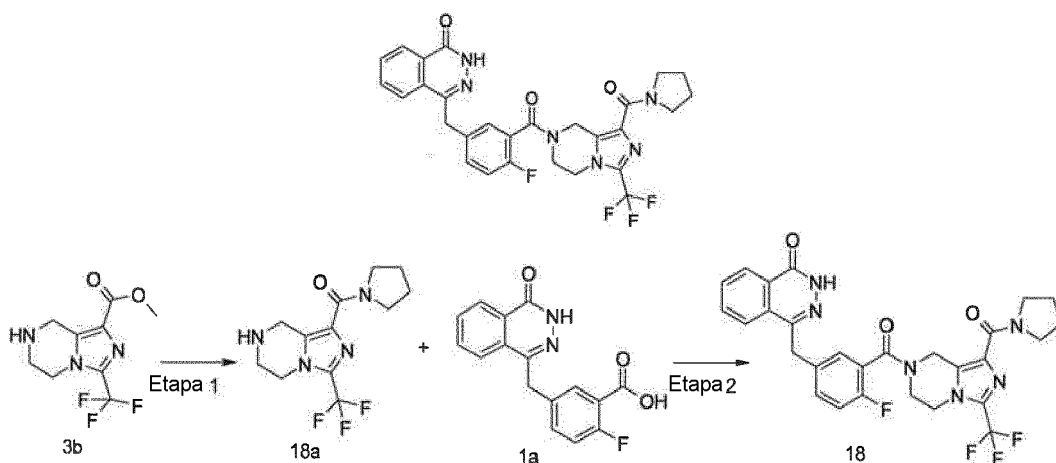
5 Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (170 mg, 0,57 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (323 mg, 0,85 mmol), clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina **17a** (100 mg, 0,63 mmol, preparado según un método conocido "Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(1), 141-151") y N,N-diisopropiletamina (302 mg, 1,70 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[3-(6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil)-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **17** (50 mg, rendimiento del 21,7%) como un sólido de color amarillo claro.

EM m/z (ESI): 405,1 [M+1]

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,87 (s a, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 3H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 4H), 3,75-3,62 (m, 2H)

Ejemplo 18

20 4-[[4-fluoro-3-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona



25 Etapa 1

pirrolidin-1-il-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]metanona

30 Se mezclaron pirrolidina (560 mg, 8 mmol), 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo **3b** (400 mg, 1,60 mmol) y 0,4 ml de H<sub>2</sub>O en un tubo sellado. Después de agitar a 50°C durante 4 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener pirrolidin-1-il-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]metanona **18a** en bruto (460 mg) como un sólido de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

35 EM m/z (ESI): 289,1 [M+1]

Etapa 2

40 4-[[4-fluoro-3-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-

## ftalazin-1-ona

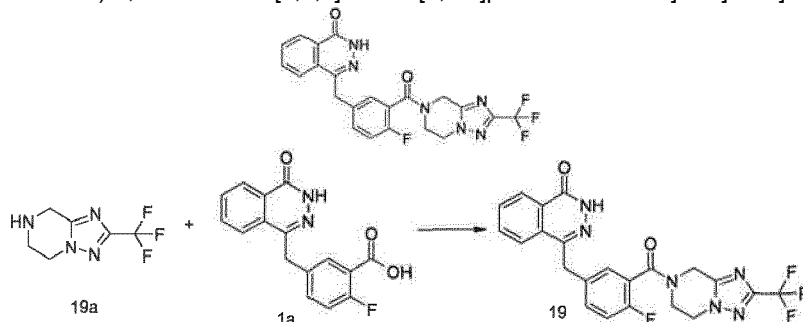
Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (417 mg, 1,40 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1 g, 2,80 mmol), pirrolidin-1-il-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]metanona **18a** en bruto (400 mg, 1,40 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4,20 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 20 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[4-fluoro-3-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **18** (150 mg, rendimiento del 18,0%) como un sólido de color amarillo claro.

EM m/z (ESI): 569,2 [M+1]

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,57 (s a, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,83-7,93 (m, 3H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,27-4,34 (m, 2H), 4,26-4,27 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 3,89-3,92 (m, 2H), 3,66-3,68 (m, 1H), 3,48-3,49 (m, 1H), 3,36-3,38 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 4H)

## Ejemplo 19

4-[[4-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona



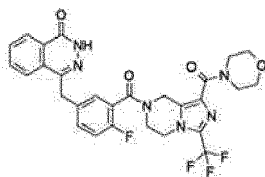
Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (780 mg, 2,65 mmol) en 15 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,80 g, 4,77 mmol), 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina **19a** (560 mg, 2,92 mmol, preparado según un método conocido dado a conocer en la "solicitud de patente WO2009025784") y N,N-diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,95 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 30 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[4-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **19** (205 mg, rendimiento del 16,4%) como un sólido de color amarillo claro.

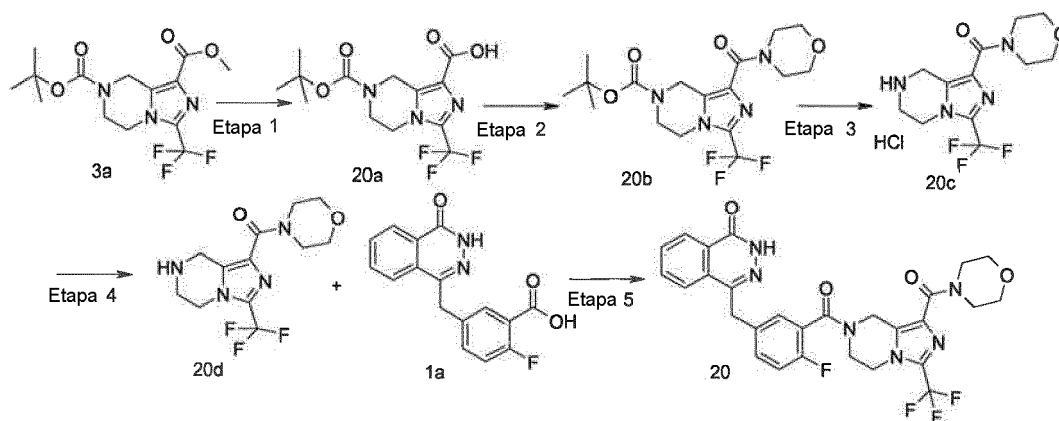
EM m/z (ESI): 473,1 [M+1]

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,67 (s a, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,32 (d, 3H), 3,88 (s, 1H)

## Ejemplo 20

4-[[4-fluoro-3-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona





## Etapa 1

5 ácido 7-terc-butoxicarbonil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se disolvió 3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxilato de *O*7-terc-butilo y *O*1-metilo **3a** (4,10 g, 12 mmol) en un disolvente mixto de 15 ml de tetrahidrofurano y metanol (V/V = 2:1), seguido por la adición de 20 ml de una disolución de hidróxido de sodio 2 M. Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M hasta que el pH de la mezcla de reacción fue de entre 5 y 7. Se filtró la mezcla de reacción y se secó la torta de filtración a vacío para obtener ácido 7-terc-butoxicarbonil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **20a** (2 g, rendimiento del 50,0%) como un sólido de color amarillo claro.

15 EM m/z (ESI): 334,1 [M+1]

## Etapa 2

20 1-(morfolino-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió ácido 7-terc-butoxicarbonil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-1-carboxílico **20a** (330 mg, 1 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de *O*-(1-benzotriazolil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (756 mg, 2 mmol), morfolina (174 mg, 2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 3 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 20 ml de disolución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 1-(morfolino-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **20b** (400 mg, rendimiento del 100,0%) como un sólido amarillo.

30 EM m/z (ESI): 405,1 [M-1]

## Etapa 3

35 clorhidrato de morfolino-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il]metanona

Se disolvió 1-(morfolino-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **20b** (470 mg, 1,27 mmol) en 20 ml de una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener clorhidrato de morfolino-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il]metanona **20c** en bruto (300 mg) como un aceite de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

## Etapa 4

45 morfolino-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il]metanona

Se disolvió clorhidrato de morfolino-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il]metanona **20c** en bruto (330 mg, 1 mmol) en 10 ml de acetato de etilo, seguido por la adición de carbonato de potasio (10 g, 72 mmol). Después de agitar durante 4 horas, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener morfolino-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il]metanona en bruto **20d** (300 mg) como un sólido de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

50 un sólido de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

## Etapa 5

5 4-[[4-fluoro-3-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona

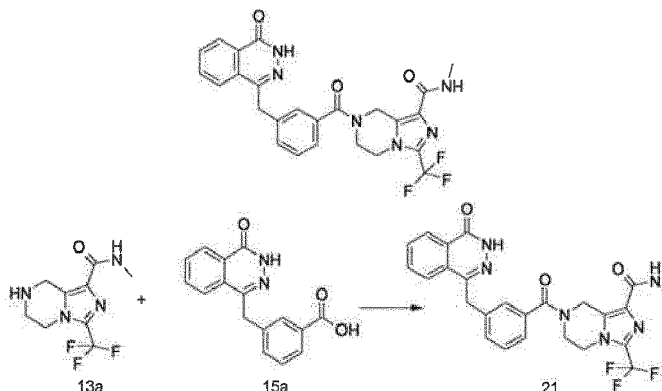
Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (390 mg, 1,30 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (983 mg, 2,60 mmol), morfolino-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il]metanona **20d** en bruto (400 mg, 1,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,7 ml, 3,90 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[4-fluoro-3-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona **20** (150 mg, rendimiento del 20,0%) como un sólido de color amarillo claro.

15 EM m/z (ESI): 585,2 [M+1]

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,58 (s a, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,83-7,98 (m, 3H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,27-4,35 (m, 2H), 4,26-4,27 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 3H), 3,59-3,66 (m, 6H), 3,17-3,18 (m, 2H)

## Ejemplo 21

25 N-metil-7-[3-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida



30 Se disolvió ácido 3-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoico **15a** (186 mg, 0,67 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,73 mmol), N-metil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida **13a** en bruto (150 mg, 0,61 mmol), clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (173 mg, 0,91 mmol) y trietilamina (253 ml, 1,82 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 50 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener N-metil-7-[3-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida **21** (280 mg, rendimiento del 90,0%) como un sólido de color amarillo claro.

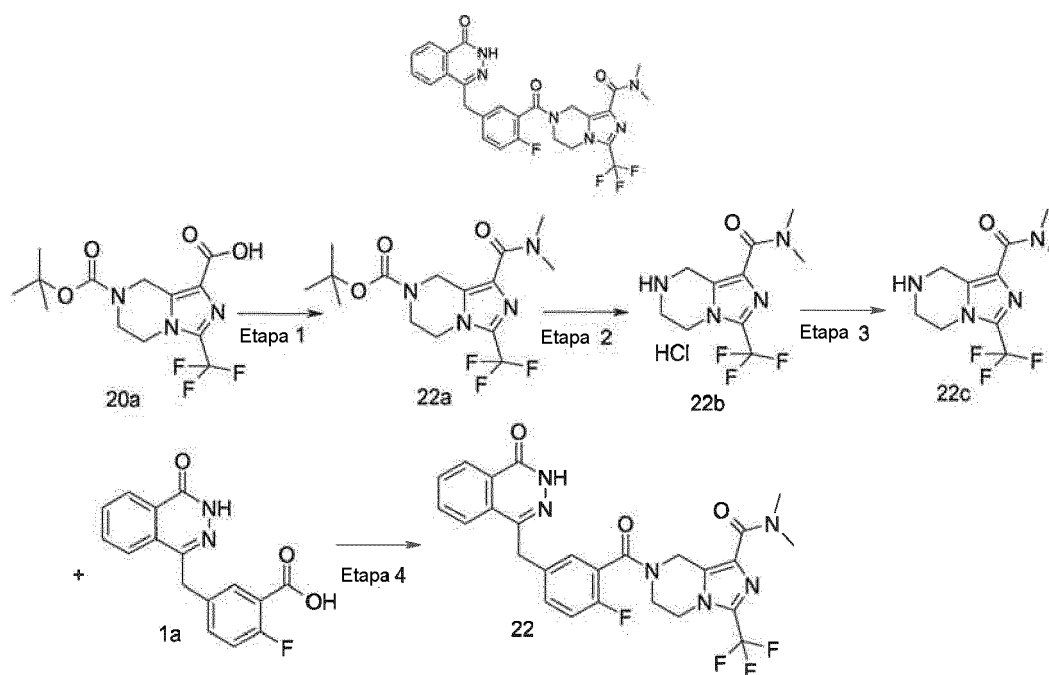
40 EM m/z (ESI): 511,2 [M+1]

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,80 (s a, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,79 (t, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,01 (m, 3H)

## Ejemplo 22

7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida





## Etapa 1

5

1-(dimetilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió ácido 7-terc-butoxicarbonil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico **20a** (330 mg, 1 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (756 mg, 2 mmol), clorhidrato de dimetilamina (156 mg, 2 mmol) y N,N-diisopropiletamina (387 mg, 3 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 50 ml de acetato de etilo, y se lavó de forma sucesiva con disolución saturada de cloruro de amonio (30 ml), disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 1-(dimetilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo en bruto **22a** (362 mg) como un sólido de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

EM m/z (ESI): 363,1 [M+1]

## Etapa 2

clorhidrato de N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

Se disolvió 1-(dimetilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **22a** en bruto (362 mg, 1 mmol) en 3 ml de una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener clorhidrato de N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida **22b** en bruto (262 mg) como un sólido de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

## Etapa 3

N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

Se disolvió clorhidrato de N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida **22b** (234 mg, 0,80 mmol) en 10 ml de acetato de etilo, seguido por la adición de carbonato de potasio (10 g, 72 mmol). Después de agitar durante 4 horas, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida **22c** en bruto (200 mg) como un sólido de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

## Etapa 4

7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoi]il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida

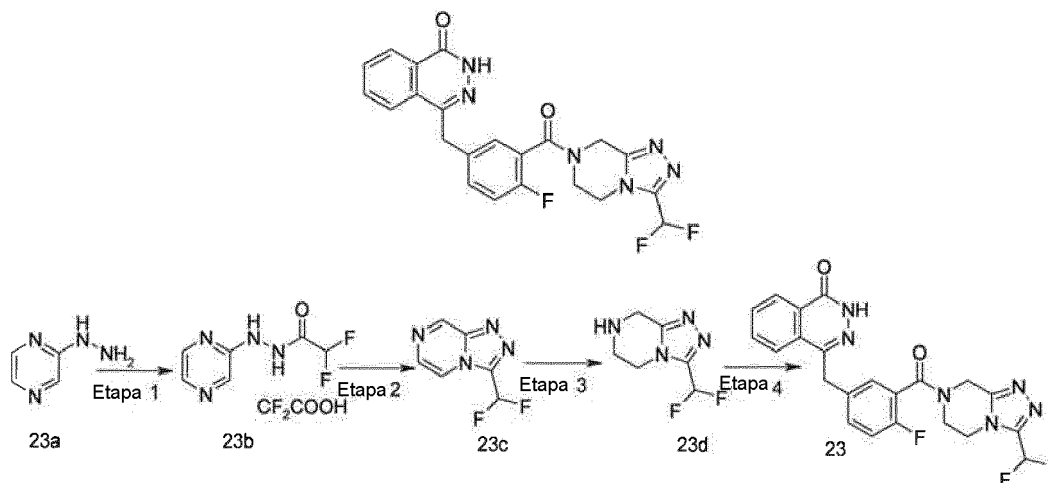
Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (300 mg, 1 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de *O*-(1-benzotriazolil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (756 mg, 2 mmol), *N,N*-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida **22c** (200 mg, 0,80 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 3 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-*N,N*-dimetil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida **22** (45 mg, rendimiento del 11,0%) como un sólido de color amarillo claro.

EM m/z (ESI): 543,1 [M+1]

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,58 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,83-7,96 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,26-4,27 (m, 1H), 4,05-4,07 (m, 1H), 3,66-3,67 (m, 1H), 3,30-3,39 (m, 6H), 2,88-2,97 (m, 2H)

Ejemplo 23

4-[[3-[3-(difluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-carbonil]-4-fluoro-fenil]metil]-2*H*-ftalazin-1-ona



Etapa 1

difluoroacetato de 2,2-difluoro-*N'*-pirazin-2-il-acetohidrazida

Se añadió pirazin-2-ilhidrazina **23a** (1 g, 9 mmol) en un frasco con forma de berenjena (25 ml), seguido por la adición gota a gota de anhídrido difluoroacético (4 g, 22,98 mmol) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener difluoroacetato de 2,2-difluoro-*N'*-pirazin-2-il-acetohidrazida **23b** en bruto (2 g) como un aceite marrón. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

Etapa 2

3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

Se disolvió difluoroacetato de 2,2-difluoro-*N'*-pirazin-2-il-acetohidrazida **23b** (2 g, 0,01 mol) en 10 ml de ácido polifosfórico. Después de agitar a 140°C durante 7 horas, se enfrió la mezcla de reacción hasta 50°C y se agitó durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua-hielo mientras estaba caliente, se le añadió gota a gota amoníaco acuoso al 30% hasta que el pH de la mezcla de reacción fue de entre 7 y 8, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en 30 ml de acetato de etilo y se le añadió carbono activado. Después de agitar durante 30 minutos, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina **23c** (460 mg, rendimiento del 30%) como un sólido amarillo.

EM m/z (ESI): 171 [M+1]

Etapa 3

## 3-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina **23c** (460 mg, 2,70 mmol) en 10 ml de metanol, seguido por la adición de Pd-C (al 10%, 46 mg), y se purgó el reactor con hidrógeno tres veces. Después de agitar durante 3 horas, se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta de filtración con metanol (10 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 3-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina **23d** en bruto (400 mg) como un aceite de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

EM m/z (ESI): 175,0 [M+1]

## Etapa 4

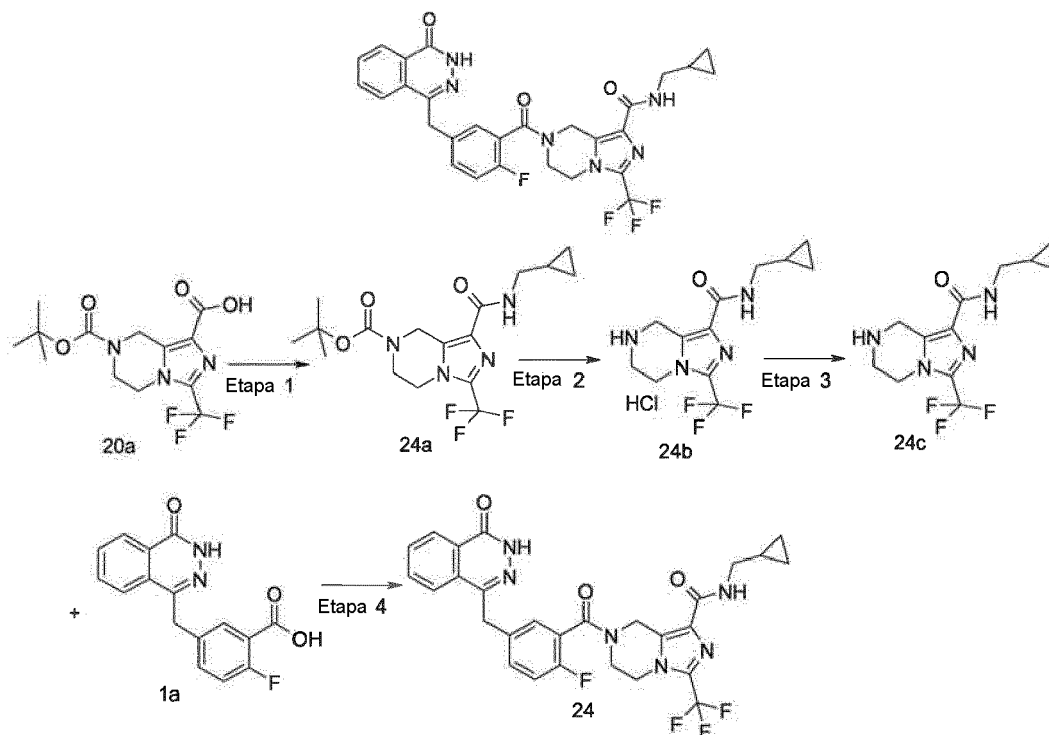
## 4-[[3-[3-(difluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona

Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (685 mg, 2,30 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,10 g, 3,45 mmol), 3-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina **23d** en bruto (400 mg, 2,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,90 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[3-[3-(difluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]-4-fluoro-fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **23** (200 mg, rendimiento del 20,0%) como un sólido blanco.

EM m/z (ESI): 454,6 [M+1]

## Ejemplo 24

N-(ciclopropilmetil)-7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida



## Etapa 1

## 1-(ciclopropilmetilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió ácido 7-terc-butoxicarbonil-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazina-1-carboxílico **20a** (330 mg, 1 mmol) se disolvió en 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (756 mg, 2 mmol), ciclopropilmetilamina (142 mg, 2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 3 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se le añadieron 50 ml de acetato de etilo y se lavó de forma sucesiva con cloruro de amonio

saturado (15 ml x 3) y disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 1-(ciclopropilmetilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **24a** en bruto (300 mg) como un aceite de color rojo pardo. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

EM m/z (ESI): 389,1 [M+1]

Etapa 2

clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida

Se disolvió 1-(ciclopropilmetilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **24a** en bruto (300 mg, 0,77 mmol) en 20 ml de una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida **24b** en bruto (250 mg) como un aceite de color amarillo claro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

EM m/z (ESI): 289,1 [M+1]

Etapa 3

N-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida

Se disolvió clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida **24b** (250 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de diclorometano, seguido por la adición de carbonato de potasio (320 mg, 2,30 mmol). Después de agitar durante 4 horas, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener N-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida **24c** en bruto (250 mg) como un sólido amarillo. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

Etapa 4

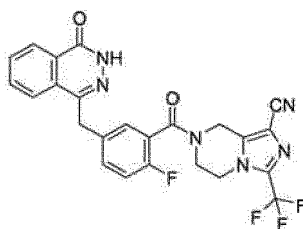
N-(ciclopropilmetil)-7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida

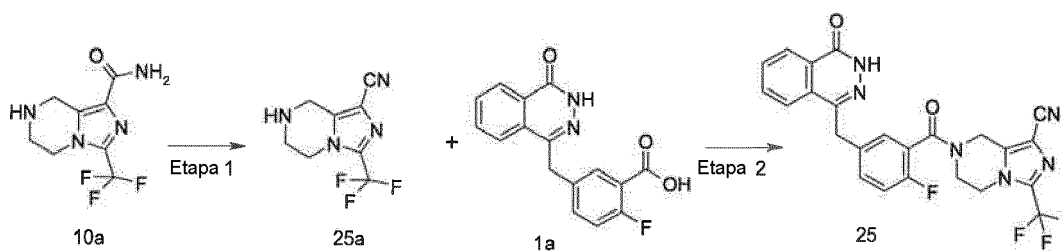
Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (300 mg, 1 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (756 mg, 2 mmol), N-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida **24c** en bruto (250 mg, 0,87 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 3 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener N-(ciclopropilmetil)-7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida **24** (150 mg, rendimiento del 30,0%) como un sólido de color amarillo claro.

EM m/z (ESI): 569,2 [M+1]

Ejemplo 25

7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3*H*-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonitrilo





## Etapa 1

## 5 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo

Se disolvió 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxamida **10a** (100 mg, 0,43 mmol) en 5 ml de oxiclورو de fósforo. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 10 ml de disolución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo **25a** en bruto (100 mg) como un sólido marrón. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

15 EM m/z (ESI): 217,0 [M+1]

## Etapa 2

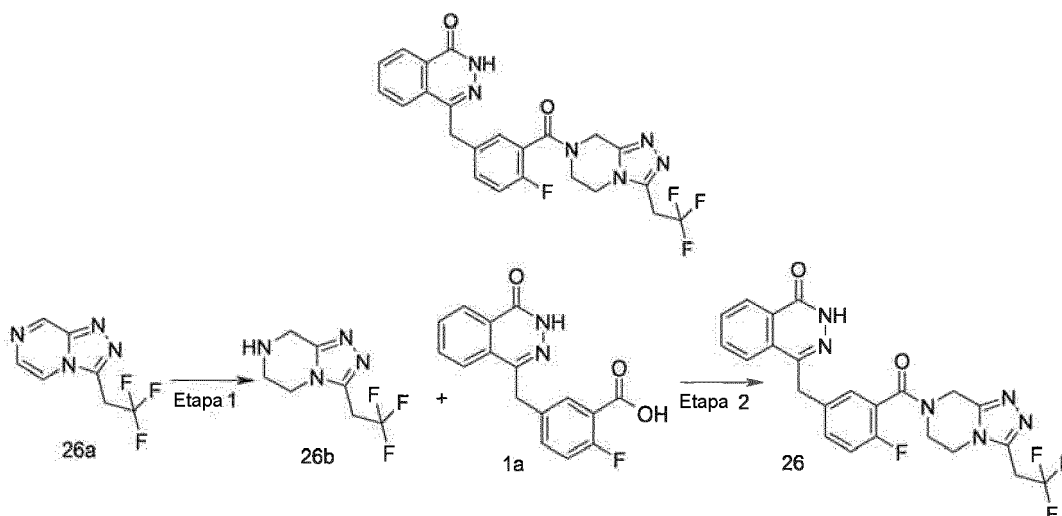
## 20 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo

Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (210 mg, 0,70 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (350 mg, 0,92 mmol), 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo **25a** en bruto (100 mg, 0,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (250  $\mu$ l, 1,18 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 7-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoil]-3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo **25** (50 mg, rendimiento del 21,9%) como un sólido blanco.

30 EM m/z (ESI): 496,6 [M+1]

## Ejemplo 26

## 35 4-[[4-fluoro-3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona



## Etapa 1

## 40 3-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se disolvió 3-(2,2,2-trifluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina **26a** (464 mg, 2,29 mmol, preparado según un método

conocido de "Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(1), 141-151") en 20 ml de metanol, seguido por la adición de Pd-C (al 10%, 200 mg), y se purgó el reactor con hidrógeno tres veces. Después de agitar durante 3 horas, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 3-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina **26b** en bruto (480 mg) como un aceite incoloro. Se usó el producto directamente en la siguiente reacción sin purificación.

## Etapa 2

4-[[4-fluoro-3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona

Se disolvió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico **1a** (801 mg, 2,69 mmol) en 25 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de hexafluorofosfato de O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,27 g, 3,36 mmol), 3-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina **26b** en bruto (460 mg, 2,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,48 mmol). Después de agitar durante 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se le añadieron 30 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinó la fase orgánica, se concentró a presión reducida, se le añadieron 30 ml de acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener 4-[[4-fluoro-3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil]fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona **26** (240 mg, rendimiento del 22,1%) como un sólido blanco.

EM m/z (ESI): 486,6 [M+1]

## EJEMPLOS DE PRUEBA

### ENSAYOS BIOLÓGICOS

#### **Ejemplo 1 Ensayo para determinar la actividad enzimática de PAPR**

Se usa el siguiente ensayo de examen *in vitro* para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad enzimática de PAPR.

El ensayo descrito a continuación es para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad enzimática de PAPR usando el kit de ensayo de inhibición de poli(adenosina difosfato ribosa) polimerasa homóloga Trevigen HT F (kit de ensayo de inhibición de PARP homóloga TREVIGEN HT F, n.º 4690-096-K). Los ensayos se basan en la cantidad de NAD<sup>+</sup> que es necesario que se consuma durante el proceso de reparación de ADN, que se usa también en otra reacción para catalizar el sustrato sin actividad de fluorescencia en moléculas con alta actividad de fluorescencia. Por tanto, puede conocerse el nivel de NAD<sup>+</sup> en el sistema de reacción midiendo el grado de potenciación de la señal de fluorescencia, y luego se calculó el grado de inhibición del compuesto de prueba sobre la actividad enzimática de PARP.

Pueden usarse las instrucciones del kit de ensayo de inhibición de poli(adenosina difosfato ribosa) polimerasa homóloga TREVIGEN HT F como referencia para la operación detallada de los ensayos así como la preparación de los reactivos, tales como la mezcla de reacción (mezcla de reacción), mezcla de reacción de ciclación (mezcla de ciclación), una disolución tampón (tampón), y similares.

Se resumen los procedimientos para el ensayo de la siguiente manera: Se disolvieron los compuestos sometidos a prueba en dimetilsulfóxido y luego se diluyeron con 1 x tampón hasta la concentración deseada en el experimento. Se añadieron 25 µl de una disolución de NAD<sup>+</sup> 200 nM a una placa de fondo redondo de 96 pocillos, seguido por la adición de 1 µl de disolución de compuestos sometidos a prueba, y se instauró el control de pocillos replicados. Luego se añadieron 25 µl de la mezcla de reacción que contenía ADN, enzima PARP y tampón de reacción en cada pocillo. Después de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 50 µl de la mezcla de reacción de ciclación en cada pocillo y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante de 15 a 40 minutos. Luego se añadieron 50 µl de disolución de parada en cada pocillo y se leyeron los valores de fluorescencia de cada pocillo en un ELIASA (ex. a 544 nm, em. a 590 nm). Pudo calcularse la tasa de inhibición del compuesto de prueba sobre la actividad enzimática de PARP mediante la ecuación de la curva patrón de NAD<sup>+</sup>.

Pudieron calcularse los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos mediante la tasa de inhibición a diferentes concentraciones.

Compuestos de ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> (PARP-1)/ µM
1	0,015
2	0,005
3	0,052
15	0,0023

19	0,0102
----	--------

Conclusión: Los compuestos preferidos de la presente invención tienen significativamente actividad de inhibición sobre la inhibición de la proliferación de PARP-1 cinasa.

## 5 Ejemplo 2 Ensayo de inhibición de la proliferación celular

El siguiente ensayo es para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención para inhibir la proliferación del fenotipo triple negativo de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-436 *in vitro*.

10 Se usa el ensayo celular *in vitro* descrito a continuación para determinar la actividad de los compuestos sometidos a prueba para inhibir la proliferación del fenotipo triple negativo de células de cáncer de mama. Se representa la actividad de inhibición mediante el valor del  $CI_{50}$ .

15 Se resumen los procedimientos para el ensayo de la siguiente manera: Se sembraron las células MDA-MB-436 en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a una concentración celular adecuada (por ejemplo 3000 células/ml de medio) usando DMEM F12 con FBS al 10% (ambos adquiridos de Gibco) como medio completo. En condiciones de 37°C y el 5% de dióxido de carbono, se cultivaron las células en un incubador a temperatura constante y crecieron durante la noche. Se disolvieron los compuestos sometidos a prueba en dimetilsulfóxido y luego se diluyeron con medio de cultivo sin FBS hasta la concentración deseada en los ensayos. Después de la adhesión de las células a las paredes, se sustituyó el medio de cultivo celular por medio de cultivo recién preparado, que contenía los compuestos sometidos a prueba a concentraciones en serie (en general de 7 a 9 concentraciones). Después se cultivaron las placas celulares durante 72 horas continuas en condiciones de 37°C y el 5% de dióxido de carbono. 72 horas después, se determinó la actividad de los compuestos sometidos a prueba para inhibir la proliferación celular usando el método CCK8 (kit-8 de Cell Counting, n.º: CK04, adquirido de Dojindo).

25 Se calcularon los valores de  $CI_{50}$  de los compuestos de prueba mediante los datos de las tasas de inhibición de los compuestos sometidos a prueba a diferentes concentraciones

Compuestos de ejemplo n.º	$CI_{50}$ (MDA-MB-436)/ $\mu$ M
1	0,08
3	0,19
5	0,32
7	0,071
10	0,14
12	0,59
13	0,12
15	0,009
16	0,099
17	0,061
18	0,61
19	0,049
21	0,78
22	0,65
23	0,002
24	0,072
26	0,003

30 Conclusión: Los compuestos preferidos de la presente invención tienen significativamente actividad de inhibición sobre la inhibición de la proliferación de las células MDA-MB-436.

## ENSAYO FARMACOCINÉTICO

35 Ejemplo de prueba 1: El ensayo farmacocinético de los compuestos del ejemplo 7, el ejemplo 13 y el ejemplo 19 de la invención.

### 1. Resumen

40 Se administraron los compuestos del ejemplo 7, el ejemplo 13 y el ejemplo 19 por vía intragástrica o mediante inyección intravenosa a ratas para determinar la concentración de fármaco en plasma en diferentes puntos de tiempo mediante un método de CL/EM/EM y usando ratas SD como animales de prueba. Se estudió el comportamiento farmacocinético de los compuestos de la presente invención y se evaluó en ratas.

### 45 2. Protocolo

2.1 Muestras

Compuestos del ejemplo 7, el ejemplo 13 y el ejemplo 19

5 2.2 Animales de prueba

Se adquirieron 24 ratas SD adultas sanas, machos y hembras de SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., CO, n.º de certificado: SCXK (Shanghai) 2003-0002.

10 2.3 Preparación de los compuestos sometidos a prueba

Grupo de administración intragástrica: se pesaron las cantidades correctas de los compuestos sometidos a prueba y se disolvieron en 0,5 ml de DMSO, se diluyeron con solución salina fisiológica hasta 10 ml y se prepararon hasta 1,5 mg/ml.

15 Grupo de administración mediante inyección intravenosa: se pesaron las cantidades correctas de los compuestos sometidos a prueba y se añadieron a CMC-Na al 0,5% para preparar una suspensión de 1,5 mg/ml.

20 2.4 Administración

Después de ayuno durante la noche, se les administró una dosis por vía intragástrica a 24 ratas SD adultas sanas, mitad machos y mitad hembras, de 15,0 mg / kg y volumen de administración de 10 ml/kg.

25 2.5 Recogida de muestras

30 Grupo de administración intragástrica: se extrajeron muestras de sangre (0,2 ml) del seno orbitario antes de la administración y a las 0,25 horas, 0,5 horas, 1,0 horas, 1,5 horas, 2,0 horas, 3,0 horas, 4,0 horas, 6,0 horas, 7,0 horas, 9,0 horas, 12,0 horas y 24,0 horas después de la administración, se almacenaron en tubos con heparina y se centrifugaron durante 20 minutos a 3.500 rpm para separar el plasma. Se almacenaron las muestras de plasma a 35 almacenaron 20°C. Se alimentó a las ratas a las 2 horas después de la administración.

Grupo de administración mediante inyección intravenosa: se extrajeron muestras de sangre del seno orbitario (0,2 ml) antes de la administración y a los 2 minutos, 15 minutos, 0,5 horas, 1,0 horas, 2,0 horas, 3,0 horas, 4,0 horas, 6,0 horas, 8,0 horas, 12,0 horas y 24,0 horas después de la administración, se almacenaron en tubos con heparina y se centrifugaron durante 20 minutos a 3.500 rpm para separar el plasma. Se almacenaron las muestras de plasma a -20°C.

3. Operación

40 Se le añadieron a 20 µl de plasmas de blanco de rata tomados en diversos puntos de tiempo después de la administración 50 µl de disolución de patrón interno y 140 µl de metanol y se mezcló durante 3 minutos mediante un agitador de tipo vórtex. Se centrifugó la mezcla durante 10 minutos a 13.500 rpm. Se analizaron 20 µl del sobrenadante mediante CL-EM/EM. Se calcularon los principales parámetros farmacocinéticos mediante el programa DAS 2.0.

45 4. Resultados de los parámetros farmacocinéticos

Se muestran los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la presente invención de la siguiente manera:



Número	Ensayo farmacocinético (15 mg/kg)							
	biodisponibilidad oral	Conc. en plasma	Área bajo la curva	Semivida	Tiempo de residencia medio	Aclareamiento	Volumen de distribución aparente	
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (ng/ml*h)	T <sub>1/2</sub> (h)	TRM (h)	CL/F (l/h/kg)	Vz/F (l/kg)	
Ejemplo 7	12,9%	971 ±1400 sonda gástrica	4495 ± 6671	3,87 ± 4,03	12,7 ± 15,4	15,4 ± 12,4	103 ± 134	
		Inyec. intravenosa	34820 ± 15454	0,94 ± 0,26	1,25 ± 0,53	0,52 ± 0,29	0,64 ± 0,19	
Ejemplo 13	16,8%	3073 ±719 sonda gástrica	4298 ± 3252	6,01 ± 2,27	1,87 ± 0,53	4,47 ± 3,78	49,9 ± 52,9	
		Inyec. intravenosa	29414 ±18543	5,05 ± 1,34	0,89 ± 0,44	0,71 ± 0,45	4,70 ± 2,17	
Ejemplo 19		2335 ±1652 sonda gástrica	12557 ± 12372	9,79 ± 4,82	3,50 ± 1,46	3,45 ± 3,21	7,97 ± 5,38	

Conclusión: Los compuestos del ejemplo de la presente invención tienen mejores valores farmacocinéticas y significativamente propiedades farmacocinéticas mejoradas.

ENSAYO DE EFECTO ANTITUMORAL

5 El ensayo del ejemplo de prueba 2 es para determinar el efecto antitumoral de los compuestos de la presente invención en ratones

1. Objetivo

10 Se evaluó el efecto antitumoral de los compuestos de la presente invención administrados en combinación con temozolomida (TMZ) sobre tumores trasplantados de células de carcinoma de colon humano SW620 o cáncer de mama humano MX-1 en ratones atímicos usando ratones atímicos BALB/cA como animales.

15 2. Fármaco de prueba

Los compuestos del ejemplo 1 y el ejemplo19

20 3. Animales de prueba

Se adquirieron ratones atímicos BALB/cA, SPF, de 16-20 g, hembra(), de SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., CO. n.º de certificado: SCXK (Shanghai) 2008-0016.

25 4. Procedimientos experimentales

4.1 Se adaptaron los ratones atímicos al entorno del laboratorio durante tres días.

4.2 Se inocularon por vía subcutánea en la costilla derecha del ratón atímico células de carcinoma de colon SW620. Después de que crecieran los tumores hasta  $339 \pm 132 \text{ mm}^3$ , se dividieron aleatoriamente los ratones en equipos (d0).

Se inoculó por vía subcutánea a los ratones atímicos células de cáncer de mama humano MX-1.

35 Después de que crecieran los tumores hasta de 100 a  $200 \text{ mm}^3$ , se dividieron aleatoriamente los ratones en equipos (d0).

4.3 Se muestran la dosificación y los regímenes de dosificación en la tabla a continuación. Se midieron el volumen de los tumores y el peso de los ratones y se registraron de 2 a 3 veces a la semana.

40 Se calculó el volumen del tumor (V) mediante la siguiente ecuación:

$$V = \frac{1}{2} \times a \times b^2$$

en la que: a, b representan la longitud y la anchura, respectivamente.

45 La tasa antitumoral (%) =  $(C-T)/C(\%)$

en la que: T, C representan el volumen del tumor del grupo experimental (compuestos sometidos a prueba) y un grupo de control de blanco al final del experimento, respectivamente.

50 5. Dosificación, regímenes de dosificación y resultados

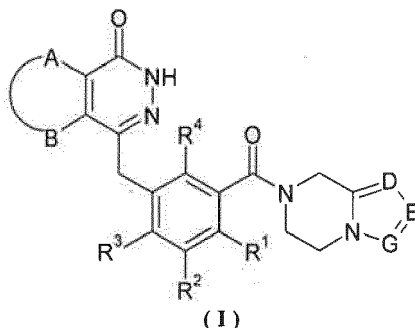
Compuesto	Célula	Dosificación de TMZ (mg/kg)	Dosificación (mg/kg)	Tiempo (días)	Tasa antitumoral (%)
Ejemplo 1 (sonda gástrica) + TMZ (sonda gástrica)	Carcinoma de colon	50	1	44	++
Ejemplo 19 (sonda gástrica) + TMZ (sonda gástrica)	Carcinoma de colon	50	10	52	++
Ejemplo 19 (sonda gástrica) + TMZ (sonda gástrica)	Cáncer de mama	50	1	8	+++
		50	3	8	+++
		50	10	8	+++

55 ++ Conclusión: el intervalo de los datos de tasa antitumoral se muestra de la siguiente manera (%): "+": 50%~60% ; "++": 60%~80%; "+++": 80%~100%. Los compuestos sometidos a prueba de la presente invención administrados en

combinación con temozolomida (TMZ) tienen tasas antitumorales significativas sobre las células de cáncer de colon SW620 y las células de carcinoma de mama humano MX-1, que fueron todas mayores del 60%.

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5

en la que:

10

A y B se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar arilo, en el que dicho arilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ ;

15

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano y alcoxilo, en el que dicho alquilo o alcoxilo está cada uno sustituido independiente y opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxilo;

20

D, E o G se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en átomo de nitrógeno y C( $R^8$ );

25

$R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está cada uno sustituido independiente y opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcocarbonilo;

30

$R^6$  o  $R^7$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está cada uno sustituido independiente y opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcocarbonilo;

35

o,  $R^6$  y  $R^7$  se toman junto con el átomo de N unido para formar heterociclilo, en el que dicho heterociclilo contiene uno o más heteroátomos N, O o S( $O$ )<sub>m</sub>, y dicho heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcocarbonilo;

40

$R^8$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, bencilo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_nNR^6R^7$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ , en el que dicho alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o bencilo está cada uno sustituido independiente y opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  y  $-C(O)NR^6R^7$ ;

45

m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2; y

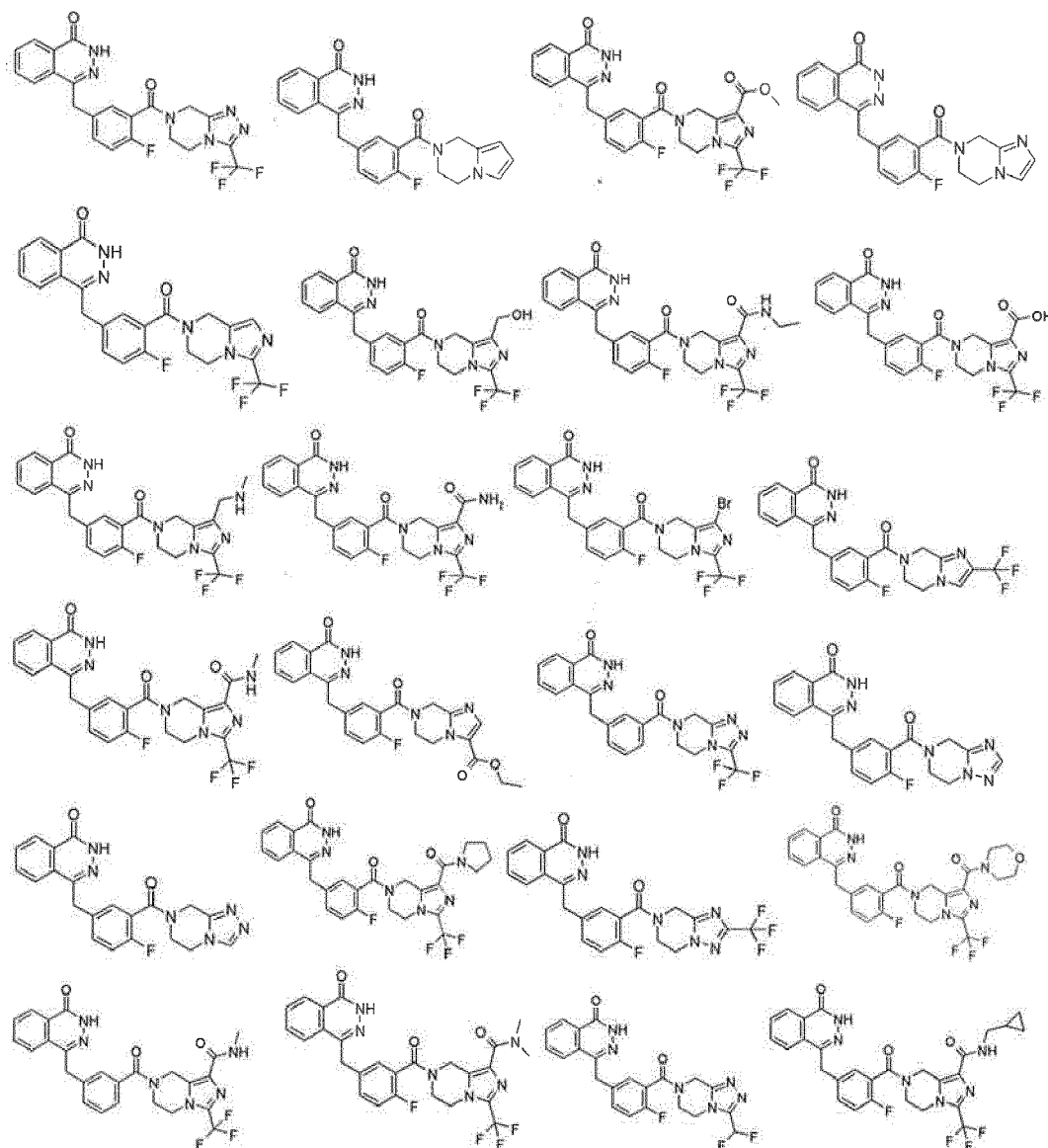
n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

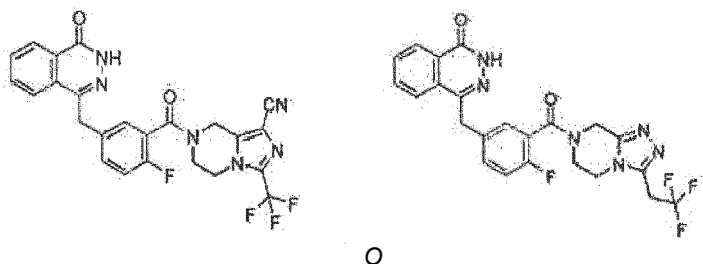
50

2. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 1, en los que A y B se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar fenilo.
3. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 1, en los que  $R^1$  es hidrógeno.

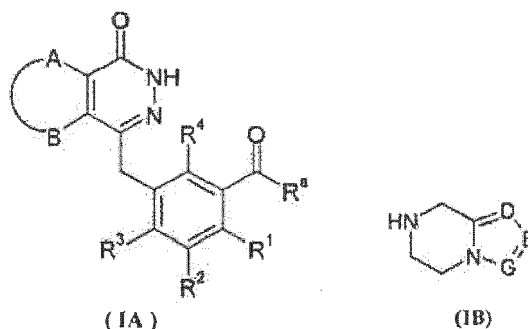
4. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup> es halógeno, preferiblemente átomo de flúor.
5. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 1, en los que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, -C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno.
- 10 6. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 5, en los que R<sup>8</sup> es trifluorometilo.
7. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es cada uno independientemente hidrógeno.
- 15 8. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 1, en los que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es cada uno independientemente hidrógeno, R<sup>1</sup> es halógeno, preferiblemente átomo de flúor.
- 20 9. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en:

25





- 5 10. Procedimiento de preparación para los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:



- 10 hidrolizar opcionalmente el compuesto de fórmula (IA) para dar un ácido carboxílico, haciendo reaccionar el ácido carboxílico con el compuesto de fórmula (IB) o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula (I); en la que:

$R^a$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxilo;

- 15 A, B, D, E, G y  $R^1$  a  $R^4$  se definen como los de la reivindicación 1.

11. Composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 12. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso como inhibidor de PARP.

- 25 13. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso como adyuvante en el tratamiento de cáncer o medicamento que hace que las células tumorales sean sensibles a la radiación ionizante o quimioterapia.

- 30 14. Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso como medicamento para el tratamiento de cáncer, en los que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de hígado y cáncer de colon.

35