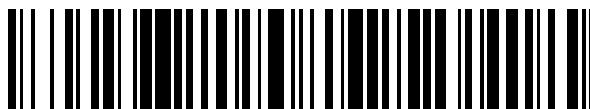


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 044**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2013** **E 13712685 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016** **EP 2831077**

54 Título: **Derivados de pirazinona bicíclicos**

30 Prioridad:

28.03.2012 EP 12002215

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

03.10.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;
BUCHSTALLER, HANS-PETER;
MOINET, GÉRARD y
WEGENER, ANSGAR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 585 044 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazinona bicíclicos

Antecedente de la invención

5 La invención tiene por objeto encontrar compuestos novedosos que tienen valiosas propiedades, en particular aquellos que se pueden utilizar para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención se relaciona con derivados de pirazinona bicíclicos que inhiben la actividad de las Tankirasas (TANK) y poli(ADP-ribosa)polimerasa PARP-1. Por lo tanto los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos, y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos

La enzima nuclear poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta creciente familia de enzimas consiste en PARP tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP; y Tankirasas (TANK), tales como, por ejemplo: TANK-1 y TANK-2. La PARP también se denomina como poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa) polimerasa o PARS (poli (ADP-ribosa) sintetasa).

15 Parece que la TANK-1 se requiere para polimerización de poli (ADP-ribosa) asociada a huso mitótico. La actividad de poli(ADP-ribosil)ación de TANK-1 puede ser crucial para la formación precisa y mantenimiento de la bipolaridad del huso. Adicionalmente, se ha mostrado que se requiere la actividad PARP de TANK-1 para una separación normal de telómero antes de anafase. La interferencia con la actividad de la tankirasa PARP da como resultado una mitosis aberrante, que engendra una detención transitoria del ciclo celular, probablemente debido a la activación del punto de control del huso, seguido de muerte celular. Por lo tanto, se espera que la inhibición de tankirasas tenga un efecto citotóxico en la proliferación de células tumorales (documento WO 2008/107478).

Se describen inhibidores de PARP por M. Rouleau et al. en Nature Reviews, Volumen 10, 293-301 en estudios clínicos de cáncer (Tabla 2, pagina 298).

25 De acuerdo con una reseña de Horvath y Szabo (Drug News Perspect 20(3), abril 2007, 171-181), los estudios más recientes demostraron que los inhibidores de PARP mejoran la muerte de células de cáncer principalmente porque interfieren con la reparación del ADN en diversos niveles. Estudios más recientes también demostraron que los inhibidores de PARP inhiben la angiogénesis, ya sea al inhibir la expresión del factor de crecimiento o inhibir las respuestas proliferativas celulares inducidas por el factor de crecimiento. Estos hallazgos también pueden tener implicaciones sobre el modo de los efectos in vivo anticancerígenos de los inhibidores de PARP.

30 También, un estudio de Tentori et al. (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) muestra que los inhibidores de PARP abrogan la migración inducida por VEGF o el factor de crecimiento placentario y evitan la formación de redes similares a túbulos en sistemas a base de células y alteran la angiogénesis in vivo. El estudio también demuestra que la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento es deficiente en ratones transgénicos con PARP-1. Los resultados del estudio proporcionan evidencia para direccionar la PARP a antiangiogénesis, agregando implicaciones terapéuticas novedosas al uso de inhibidores de PARP en el tratamiento contra el cáncer.

35 Se sabe bien que los defectos en las rutas de señalización conservadas cumplen funciones clave en los orígenes y comportamiento de esencialmente todos los cánceres (E. A. Fearon, Cancer Cell, Vol. 16, issue 5, 2009, 366-368). La ruta Wnt es un objetivo para la terapia contra el cáncer. Una característica clave para la ruta Wnt es la proteólisis (degradación) regulada de β -catenina por el complejo de destrucción β -catenina. Las proteínas como WTX, APC o Axin están implicadas en el proceso de degradación. Una degradación apropiada de β -catenina es importante para evitar la activación inapropiada de la ruta Wnt que se ha observado en muchos cánceres. Las Tankirasas inhiben la actividad de la Axina y, por lo tanto, inhiben la degradación de la β -catenina. En consecuencia, los inhibidores de tankirasa aumentan la degradación de la β -catenina. Un documento reciente en la revista Nature no solo ofrece nuevos conocimientos importantes de proteínas que regulan la señalización de Wnt sino que también sustentan el método de antagonizar niveles de β -catenina y la localización por medio de moléculas pequeñas (Huang et al., 2009; Nature, Vol 461, 614- 620). El compuesto XAV939 inhibe el crecimiento de células de cáncer DLD-1. Encontraron que el XAV939 bloquea la acumulación estimulada por Wnt de β -catenina al aumentar los niveles de las proteínas AXIN1 y AXIN2. Un posterior trabajo de los autores estableció que el XAV939 regula los niveles de AXIN a través de la inhibición de tankirasas 1 y 2 (TNKS1 y TNKS2), ambas miembros de la familia de proteínas poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) (S. J. Hsiao et al., Biochimie 90, 2008, 83-92).

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas y son bien tolerados.

La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de la fórmula I que inhiben la Tankirasa 1 y 2, con composiciones que comprenden estos compuestos y con procesos para uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y trastornos inducidos por TANK.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de TANK. Además, son particularmente adecuados para uso en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con una actividad de TANK no regulada o alterada.

El anfitrión o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primates, particularmente humanos; roedores, que incluyen ratones, ratas y hámsteres; conejos, caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para las investigaciones experimentales, al proporcionar un modelo para el tratamiento de enfermedades en humanos.

Se puede determinar la susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención por medio de pruebas in vitro. Normalmente, un cultivo de célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención en distintas concentraciones durante un periodo suficiente para permitir que los ingredientes activos tales como anti IgM induzcan una respuesta celular tales como expresión de un marcador de superficie, de manera usual entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas in vitro se pueden llevar a cabo utilizando células cultivadas de una muestra de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa por citometría de flujo utilizando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica normalmente es suficiente para reducir de forma considerable la población de células no deseadas en el tejido objetivo, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. Por lo general, se continúa el tratamiento hasta que ha ocurrido una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de por lo menos aproximadamente 50% en la carga celular, y es posible continuar el tratamiento hasta que esencialmente ya no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

Técnica antecedente

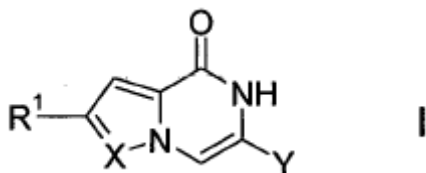
Se describen otras pirrolopirazinonas como antagonistas del receptor V1b y como intermediarios para la fabricación de estos compuestos en los documentos WO 2009/130231 A1 y WO 2009/130232 A1.

Se describen otras pirazolopirazinonas como intermediarios para fabricar inhibidores de GSK3 en el documento WO 2009/007029 A1.

Se describen otras pirazolopirazinonas como intermediarios para fabricar inhibidores de quinasa PI3 en el documento WO 2011/089400 A1.

Resumen de la invención

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I



en la que

R¹ denota H, F, Cl, CN, CH₃, CH₂OH, CH₂Cl, CH₂Br, CF₃, CHF₂ o CH₂F,

R² denota H o A,

R³ denota H, F, Cl, CH₃, CF₃ o CHF₂,

X denota CR³ o N,

Y denota Ar¹, Carb, Het¹ o Cyc,

Ar¹ denota fenilo o naftilo que es no sustituido o es mono, di o trisustituido con Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet², NO₂, CN, [C(R²)₂]_pCOOR², [C(R²)₂]_pCON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, [C(R²)₂]_pSO₂N(R²)₂, S(O)_nA, COHet³, O[C(R²)₂]_mN(R²)₂, O[C(R²)₂]_pAr², O[C(R²)₂]_pHet², NHHCOOA, NHCON(R²)₂, Cyc, CHO y/o COA,

5 Ar² denota fenilo, que es no sustituido o que es mono- o o disustituido por Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet³, NO₂, CN, [C(R²)₂]_pCOOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, N(R²)₂COA, NR²SO₂A, [C(R²)₂]_pSO₂N(R²)₂, S(O)_nA, COHet³, O[C(R²)₂]_mN(R²)₂, O[C(R²)₂]_pHet³, NHCOOA, NHCON(R²)₂, CHO y/o COA,

10 Het¹ denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2- b] piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido con Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet², [C(R²)₂]_pAr², NO₂, CN, [C(R²)₂]_pCOOR², [C(R²)₂]_pCON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, [C(R²)₂]_pSO₂N(R²)₂, S(O)_nA, COHet³, O[C(R²)₂]_mN(R²)₂, O[C(R²)₂]_pAr², O[C(R²)₂]_pHet², NHHCOOA, NHCON(R²)₂, CHO, COA, =S, =NR y/o =O,

15 Carb denota indanilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o ser mono-, di-, tri- o tetrasustituido con A,

Cyc denota alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que puede ser no sustituido o monosustituido con A, OH, Hal, CN o Ar² o Het²,

20 Het² denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2- b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido con Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet³, [C(R²)₂]_pOHet³, [C(R²)₂]_pAr², NO₂, CN, [C(R²)₂]_pCOOR², [C(R²)₂]_pCON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, [C(R²)₂]_pSO₂N(R²)₂, S(O)_nA, COHet³, O[C(R²)₂]_mN(R²)₂, O[C(R²)₂]_pAr², O[C(R²)₂]_pHet³, NHCOOA, NHCON(R²)₂, CHO, COA, =S, =NR y/o =O,

30 Het³ denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, di hidropiridilo, tetra hidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por Hal, CN, OR², COOR², CON(R²)₂, S(O)_nA, S(O)_nAr, COA, A y/o =O,

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde dos grupos CH y/o CH₂ adyacentes pueden formar un enlace doble y en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes se pueden reemplazar por átomos de N, O y/o S y en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F o Cl,

Hal denota F, Cl, Br o I,

35 n denota 0, 1 o 2,

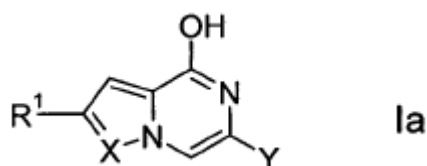
m denota 1, 2 o 3,

p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

40 con la condición de que, si R¹ es CH₂OH, entonces Ar¹ no es 2,4-diclorofenilo, y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

La invención también se relaciona con las formas ópticamente activas (estereoisómeros), enantiómeros, racematos, diastereómeros e hidratos y solvatos de estos compuestos.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I y sus tautómeros de la fórmula Ia



Más aún, la invención se relaciona con derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I.

Se considera que el término solvatos de los compuestos significa aducciones de moléculas de solventes inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcóxidos. Se entiende que la invención también se relaciona con solvatos de sales. Se considera que el término derivados farmacéuticamente aceptables significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también los denominados compuestos de profármacos.

Como se utiliza aquí y a menos que se indique lo contrario, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto de la fórmula I que se puede hidrolizar, oxidar o de otra forma hacer reaccionar bajo condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de la fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de la fórmula I que incluyen unidades estructurales biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente al esterificar cualquiera de las unidades estructurales de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos normalmente se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos, tales como aquellos descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH).

La expresión “cantidad efectiva” denota la cantidad de un medicamento o un ingrediente activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que se busca o desea, por ejemplo, mediante un investigador o un médico.

Adicionalmente, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” denota una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos colaterales o también la reducción del avance de una enfermedad, dolencia o trastorno.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” también abarca las cantidades que son efectivas para elevar la función fisiológica normal.

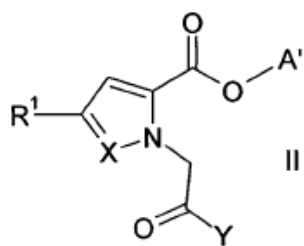
La invención también se relaciona con el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas mezclas son particular y preferiblemente de compuestos estereoisoméricos.

“Tautómeros” se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

La invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I y sales de los mismos y con un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizados porque

a) un compuesto de la fórmula II



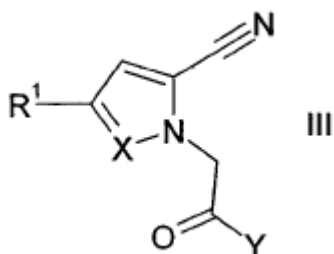
en la que R¹, X y Y tienen los significados indicados en la Reivindicación 1, y

A' denota alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

se hace reaccionar con NH₃, NH₄OAc o (NH₄)₂CO₃,

5 o

b) un compuesto de la fórmula III



en la que R¹, X y Y tienen los significados indicados en la Reivindicación 1,

se somete a ciclización con H₂O₂ bajo condiciones básicas,

10 o

c) un radical R¹ y/o Y se convierte en otro radical R¹ y/o Y al

i) convertir COOH o CHO en H,

ii) convertir un grupo éster en un grupo alcohol,

iii) convertir en un acoplamiento de Suzuki un anillo fenilo halogenado en un anillo fenilo arilado,

15 iv) convertir un grupo alquilo halogenado en un grupo alquilo,

o

d) se libera de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

20 una base o un ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

Anteriormente y adelante, los radicales R¹, X y Y tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

A denota alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A denota preferiblemente metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert- butilo, también adicionalmente pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1- 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1- etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-

25

metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1- etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2- trimetilpropilo, adicional y preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A muy particular y preferiblemente denota alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert- butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Más aún, A denota, preferiblemente, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. El alquilo cíclico tiene 3-7 átomos de C, denota, preferiblemente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Ar^1 denota, preferiblemente, o-, m- o p-toluido, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil) fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino) fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino) fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino) fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido) fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi] fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino) propoxi]fenilo, adicional y preferiblemente, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3- cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6- clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2- hidrox-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5- difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6- metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4- metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4- acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar^1 adicional y preferiblemente denota, fenilo que es no sustituido o es mono, di o trisustituido con Hal, A, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{OR}^2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{N}(\text{R}^2)_2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{Het}^2$, NO_2 , Cyc, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{COOR}^2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{Ar}^2$ y/o $\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{Het}^2$.

Ar^2 denota preferiblemente o-, m- o p-toluido, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil) fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino) fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil) fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi] fenilo, adicional y preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5- diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5- dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6- clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidrox-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4- metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5- dimetil-4-clorofenilo.

Ar^2 adicional y preferiblemente denota fenilo, que es no sustituido o monosustituido por $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{OR}^2$.

Het^1 preferiblemente denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirazolilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{OR}^2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{Het}^2$ y/o $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{Ar}^2$.

Het^1 particular y preferiblemente denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo o 1,3-benzodioxolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{OR}^2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{Het}^2$ y/o $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{Ar}^2$.

Het^2 preferiblemente denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirazolilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{OR}^2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{Het}^2$ y/o $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{OHet}^3$.

Het² particular y preferiblemente denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet³ y/o [C(R²)₂]_pOHet³.

5 Het³ preferiblemente denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxetanilo, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo.

Het³ particular y preferiblemente denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo.

Hal preferiblemente denota F, Cl o Br, pero también I, particular y preferiblemente F o Cl.

10 A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I comprende todas estas formas.

15 De acuerdo con lo anterior, la invención se relaciona en particular, con aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales por lo menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos de compuestos preferidos se pueden expresar por medio de las siguientes subfórmulas la a lg, que conforman la fórmula I y en la que los radicales no se designan con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en la que

en la Ar¹ denota fenilo, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet², NO₂, Cyc, [C(R²)₂]_pCOOR², O[C(R²)₂]_pAr² y/o O[C(R²)₂]_pHet²;

20 en lb Ar² denota fenilo, que es no sustituido o monosustituido por [C(R²)₂]_pOR²;

25 en lc Het¹ denota pirrolidinilo, azetidinilo, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet² y/o [C(R²)₂]_pAr²;

30 en ld Het² denota pirrolidinilo, azetidinilo, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet³ y/o [C(R²)₂]_pOHet³;

35 en le Het³ denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxetanilo, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo;

en lf R¹ denota H, F, Cl, CN, CH₃, CH₂OH, CH₂Cl, CH₂Br, CF₃, CHF₂ o CH₂F,

R² denota H o A,

R³ denota H, F, Cl, CH₃, CF₃ o CHF₂,

X denota CR³ o N,

40 Y denota Ar¹, Carb, Het¹ o Cyc,

Ar¹ denota fenilo, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet², NO₂, Cyc, [C(R²)₂]_pCOOR², O[C(R²)₂]_pAr² y/o O[C(R²)₂]_pHet²,

Ar² denota fenilo, que es no sustituido o monosustituido por [C(R²)₂]_pOR²,

- Het¹ denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet² y/o [C(R²)₂]_pAr²,
- Carb denota indanilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o ser mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A,
- Cyc denota alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que puede ser no sustituido o ser monosustituido por A, OH, Hal, CN o Ar² o Het²,
- Het² denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet³ y/o [C(R²)₂]_pOHet³,
- Het³ denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo,
- A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde dos grupos CH y/o CH₂ adyacentes pueden formar un enlace doble y en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes se pueden reemplazar por átomos de N, O y/o S y en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F o Cl,
- Hal denota F, Cl, Br o I,
- p denota 0, 1, 2, 3 o 4,
- con la condición de que, si R¹ es CH₂OH, entonces Ar¹ no es 2,4-diclorofenilo;
- en lg R¹ denota H, F, Cl, CN, CH₃, CH₂OH, CH₂Cl, CH₂Br, CF₃, CHF₂ o CH₂F,
- R² denota H o A,
- R³ denota H, F, Cl, CH₃, CF₃ o CHF₂,
- X denota CR³ o N,
- Y denota Ar¹, Carb, Het¹ o Cyc,
- Ar¹ denota fenilo, que es no sustituido o es mono, di o trisustituido con Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet², NO₂, Cyc, [C(R²)₂]_pCOOR², O[C(R²)₂]_pAr² y/o O[C(R²)₂]_pHet²,
- Ar² denota fenilo, que es no sustituido o monosustituido por [C(R²)₂]_pOR²,
- Het¹ denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo o 1,3-benzodioxolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet² y/o [C(R²)₂]_pAr²,
- Carb denota indanilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o ser mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A,
- Cyc denota alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que puede ser no sustituido o ser monosustituido por A, OH, Hal, CN o Ar² o Het²,
- Het² denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet³ y/o [C(R²)₂]_pOHet³,
- Het³ denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo,

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde dos grupos CH y/o CH₂ adyacentes pueden formar un enlace doble y en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes se pueden reemplazar por átomos de O y en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F o Cl,

Hal denota F, Cl, Br o I,

5 p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

con la condición de que, si R¹ es CH₂OH, entonces Ar¹ no es 2,4-diclorofenilo,

y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

10 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación adicionalmente, se preparan mediante métodos conocidos per se, como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar, tales como Houben- Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos, bajo condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las reacciones. También se pueden utilizar para hacer aquí las variantes conocidas per se, que no se mencionan aquí con mayor detalle.

15 Se conocen en general los compuestos de partida de la fórmula II y de la fórmula III. Sin embargo, si son nuevos, se pueden preparar por métodos conocidos per se.

20 Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con NH₃, NH₄OAc o (NH₄)₂CO₃. Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -10° y 140°, normalmente entre 30° y 130°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 120°. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte.

25 Ejemplos de solventes inertes apropiados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres tales como éter de dietilo, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes mencionados.

30 Se da particular preferencia al metanol o al ácido acético.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I también se pueden obtener preferiblemente al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III con H₂O₂ bajo condiciones básicas. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte, en presencia de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente, de potasio, sodio, calcio o cesio.

35 Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción está entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -10° y 140°, normalmente entre 30° y 130°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 120°.

40 Ejemplos de solventes inertes apropiados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres tales como éter de dietilo, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicol monometilo o monoetil éter etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes mencionados.

45 Se da particular preferencia a CH₂Cl₂ y agua o metanol y dimetilsulfóxido.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden obtener al convertir un radical R¹ y/o Y en otro radical R¹ y/o Y

- i) al convertir COOH o CHO en H,
- ii) al convertir un grupo éster en un grupo alcohol,
- iii) al convertir en un acoplamiento Suzuki un anillo fenilo halogenado en un anillo fenilo arilado,
- iv) al convertir un grupo alquilo halogenado en un grupo alquilo.

5 Etapa i):

La conversión de un grupo COOH en H, preferiblemente, se lleva a cabo con cobre en polvo bajo condiciones básicas, preferiblemente, en un solvente orgánico; preferiblemente, en quinolina bajo condiciones estándar.

10 La conversión de un grupo CHO en H, preferiblemente, se lleva a cabo en un solvente inerte, preferiblemente, en dietilenglicoldimetiléter, en presencia de 3-difenilfosfanilpropil (difenil) fosfano y trihidrato de cloruro de rodio (III) bajo condiciones estándar.

Etapa ii):

La conversión de un grupo éster en un grupo alcohol, preferiblemente, se lleva a cabo en presencia de cloruro de cerio (III) con un cloruro de alquilmagnesio en THF bajo condiciones estándar, o

con hidruro de litio y aluminio en THF.

15 Etapa iii):

La conversión de un anillo fenilo halogenado en un anillo fenilo arilado, se lleva a cabo bajo condiciones estándar para un acoplamiento de Suzuki.

Etapa iv):

20 La conversión de un grupo alquilo halogenado en un grupo alquilo, preferiblemente, se lleva a cabo con LiAlH_4 en THF o con zinc en ácido acético bajo condiciones estándar.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden obtener al liberar los compuestos de la fórmula I de uno de sus derivados funcionales por tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

25 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente, aquellos que llevan un grupo protector amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellos que llevan un grupo $\text{R}'\text{-N}$, en donde R' es un grupo protector amino en lugar de un grupo HN, y/o aquellos que llevan un grupo protector hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I, pero llevan un grupo -COOR'' , en donde R'' es un grupo protector hidroxilo en lugar de un grupo -COOH . Los materiales de partida preferidos también son los derivados de oxadiazol que se pueden convertir en los correspondientes compuestos de amidino.

30 También es posible para una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos -idénticos o diferentes- estar presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores existentes difieren entre sí, en muchos casos se pueden separar de forma selectiva.

35 El término "grupo protector amino" se conoce en términos generales y se relaciona con grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino contra reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Los grupos típicos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Debido a que los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacciones), no son cruciales su tipo y tamaño; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8 átomos de carbono. El término "grupo acilo" se debe entender en el sentido más amplio en relación con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y, en particular, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y especialmente grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de dichos grupos acilo son alcanilo tales como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo, tales como fenilacetilo; aroilo tales como benzoilo o toluilo; ariloxialcanoilo como POA; alcoxycarbonilo tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2- tricloroetoxycarbonilo, BOC (tert-butoxycarbonilo), 2- yodoetoxycarbonilo;

aralcoxycarbonilo tales como CBZ ("carbobenzoí"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, y Fmoc; arilsulfonilo tal como Mtr. Los grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, adicionalmente CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo protector hidroxilo" también se conoce en términos generales y se relaciona con grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar después de que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en otras partes en la molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos anteriormente mencionados, adicionalmente los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores hidroxilo no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p- toluensulfonilo, tert-butilo y acetilo, donde se prefiere particularmente bencilo, tetrahidropiraniilo y tert- butilo.

Los compuestos de la fórmula I se liberan de sus derivados funcionales – dependiendo del grupo protector utilizado– por ejemplo utilizando ácidos fuertes, ventajosamente TFA o ácido perclórico, pero también utilizando otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Los solventes inertes apropiados son, preferiblemente, ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres tales como tetrahydrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, también adicionalmente alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Adicionalmente son adecuadas las mezclas de los solventes anteriormente mencionados. Se utiliza preferiblemente TFA, en exceso sin adición de un solvente adicional y el ácido perclórico se utiliza preferiblemente, en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la relación 9:1. Las temperaturas de reacción para la división están ventajosamente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50° C, preferiblemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr preferiblemente se pueden separar, por ejemplo, utilizando TFA en diclorometano o utilizando aproximadamente HCl 3 a 5 N en dioxano a 15-30° y el grupo Fmoc se puede separar utilizando una solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina al 5 - 50% aproximadamente en DMF a 15-30°.

Los grupos protectores que se pueden eliminar hidrógenolíticamente (por ejemplo CBZ, bencilo o liberación del grupo amidino de su derivado de oxadiazol) se pueden dividir, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Aquí los solventes apropiados son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente, a 20- 30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5 - 10% en metanol o utilizando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20 -30°.

Ejemplos de solventes inertes apropiados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres tales como éter de dietilo, éter diisopropílico, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o - monoetiléter o etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de dichos solventes.

Los ésteres se pueden saponificar, por ejemplo, utilizando ácido acético o utilizando NaOH o KOH en agua, agua/THF o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100°.

Los grupos amino libres adicionalmente se pueden acilar de una manera convencional utilizando un cloruro de ácido o anhídrido de ácido o se pueden alquilar utilizando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido o se pueden hacer reaccionar con CH₃- C(=NH)-OEt, ventajosamente en un solvente inerte, tal como diclorometano o THF y/o en presencia de una base tal como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y +30°.

50 Sales Farmacéuticas y otras Formas

Dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que se pueden derivar de distintos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional.

Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxílico, se puede formar una de sus sales apropiadas al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición básica correspondiente. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. De forma similar, también se incluyen sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I se forman sales por adición de ácido al tratar estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De acuerdo con lo anterior, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, acetato de fenilo, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Adicionalmente, las sales base de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no está destinado a representar ninguna restricción. De las sales mencionadas anteriormente se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, también que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), pero esto no está destinado a representar ninguna restricción.

Se pueden cuaternizar los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno utilizando agentes tales como haluros de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert- butilo; sulfatos de dialquilo (C_1-C_4), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo ($C_{10}-C_{18}$), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Se pueden preparar compuestos de acuerdo con la invención solubles tanto en agua como en aceite utilizando dichas sales.

Las sales farmacéuticas preferidas mencionadas anteriormente, incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no está destinado a representar ninguna restricción.

Se da particular preferencia a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan al poner en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo que provoca la formación de la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar al poner en contacto la forma de sal con una base y aislar la base libre de manera usual. Las formas de base libres se distinguen en cierto sentido de las formas de sal correspondientes de las mismas en cuanto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para propósitos de la invención, las sales corresponden de otra forma a las formas de base libres respectivas de las mismas.

Como se mencionó, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

Las sales de adición de bases de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan al poner en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre se puede regenerar al poner en contacto la forma de sal con un ácido y aislar el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libres se distinguen en cierto sentido de las formas de sal correspondientes de los mismos con respecto a determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para propósitos de la invención, las sales de otra forma corresponden las formas de ácido libres respectivas de los mismos.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no está destinado a representar ninguna restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se entiende que significa un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo, en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes, e incluso puede tener influencia positiva sobre la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

Adicionalmente se prevé que un compuesto de la fórmula I incluye formas isotópicamente marcadas. Una forma isotópicamente marcada de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto se hayan reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que se distingue de la masa atómica o el número másico del átomo que usualmente se produce en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y se pueden incorporar en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con métodos bien conocidos, incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluro y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, está previsto como parte de la presente invención. Un compuesto de la fórmula I isotópicamente marcado se puede utilizar en una cantidad de formas útiles. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I isotópicamente marcado en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo como ^3H o ^{14}C , es adecuado para medicamento y/o ensayos de distribución en el tejido del sustrato. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a su preparación simple y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto isotópicamente marcado. La mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en un mayor tiempo de vida media in vivo o menores dosificaciones, que bajo muchas circunstancias, representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de la fórmula I isotópicamente marcado se puede preparar usualmente al realizar los procedimientos divulgados en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la sección de ejemplos y en la sección de preparación en el presente texto, al reemplazar un reactivo no marcado isotópicamente un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

También se puede introducir deuterio (^2H) en un compuesto de la fórmula I para el propósito de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto de isótopo cinético primario, es un cambio de la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez, es provocada por el cambio de las energías en estado básico necesarias para la formación de enlaces covalentes después este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado usualmente resulta en una reducción de la energía en estado básico para un enlace químico, y provocando de esta manera una reducción de la velocidad en la desintegración del enlace que limita la velocidad. Si ocurre la descomposición del enlace en o cerca de la región del punto de equilibrio a lo largo de una coordenada de una reacción de múltiples productos, se pueden alterar sustancialmente las relaciones en la distribución de productos. A modo de explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en un sitio no intercambiable, son típicas las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia en la velocidad, se aplica exitosamente a un compuesto de fórmula I que es susceptible a oxidación, se puede modificar drásticamente el perfil de este compuesto in vivo y dar como resultado una mejora en las propiedades farmacocinéticas.

Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, el experto en la técnica busca optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras que retiene las propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles a metabolismo oxidativo. Los ensayos microsomaes en hígado in vitro disponibles en la actualidad proveen información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite un diseño racional de compuestos de fórmula I deuterados

con una mayor estabilidad debido a la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta manera, se obtuvieron mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I que se pueden expresar cuantitativamente en términos de incrementos de la vida media in vivo ($T/2$), concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\max}$), del área bajo la curva respuesta de dosis (AUC) y F, y en términos de una disminución de la depuración, dosis y coste de materiales.

Se pretende que lo siguiente ilustre lo anterior: un compuesto de fórmula I que posee múltiples sitios potenciales de acción para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los cuales diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de tal manera que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida media permiten una determinación favorable y precisa del grado en el cual se ha obtenido la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta manera se determina que es posible extender la vida media del compuesto progenitor en hasta un 100% como resultado del intercambio de hidrógeno por deuterio de este tipo.

El intercambio de hidrógeno por deuterio en un compuesto de fórmula I también se puede utilizar para lograr una modificación favorable del espectro de metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de división de un enlace de carbono-hidrógeno (C-H) oxidativa, puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará enormemente la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa que determina la velocidad. Se puede encontrar información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno por deuterio, por ejemplo, en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990; Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987; Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985; Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

La invención adicionalmente se relaciona con medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, 0.5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, particular y preferiblemente, 5 mg a 100 mg de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o se pueden administrar formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar utilizando un proceso que se conoce en general en la técnica farmacéutica.

Se pueden adaptar las formulaciones farmacéuticas para administración a través de cualquier método adecuado, por ejemplo, por métodos oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (que incluye bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (que incluye subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Dichas formulaciones se pueden preparar utilizando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo al combinar el ingrediente activo con excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden administrar como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o cápsula, se puede combinar el componente de ingrediente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, y similares. Se preparan polvos al triturar el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclarlo con un excipiente farmacéutico triturado de igual manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. En forma similar puede estar presente un saborizante, un conservante, dispersante y colorante.

Se producen las cápsulas al prepara una mezcla en polvo como se describió anteriormente y llenando cubiertas de gelatina moldeadas con esta. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida se pueden agregar a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. De la misma manera, se puede agregar un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se ha tomado la cápsula.

Adicionalmente, si se desea o es necesario, de la misma forma se pueden incorporar, lubricantes y desintegrantes así como también colorantes en la mezcla. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, goma natural y goma sintética, tal como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares.

5 Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin estar restringidos a estos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, al preparar una mezcla en polvo, granular o comprimir en seco la mezcla, agregar un lubricante y un desintegrante y presionar la mezcla completa para proporcionar comprimidos. Se prepara una mezcla
10 en polvo al mezclar un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular al humedecerla con un aglutinante, tal como, por
15 ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales o poliméricos, y presionarla a través de un tamiz. Como una alternativa para la granulación, se deja pasar la mezcla en polvo por una máquina formadora de comprimidos, que proporciona grumos de forma no uniforme que se rompen hasta formar en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, con el fin de evitar que se peguen a los moldes de fundido para comprimidos. La mezcla lubricada luego se
20 presiona para formar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte que fluye libre y luego se presiona directamente para proporcionar comprimidos sin llevar a cabo etapas de granulación o compresión en seco. Puede estar presente una capa de protección transparente u opaca que consiste de una cubierta de sellado shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos con el fin de ser capaces de diferenciar las diversas
25 unidades de dosificación.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, se pueden preparar en la forma de unidades de dosificación, de tal manera que una cantidad dada comprende una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar al disolver el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión
30 del compuesto en un vehículo no tóxico. De forma similar, se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral, si se desea, se pueden encapsular en microcápsulas. La formulación se puede preparar en tal una forma que se extienda o retrase la liberación, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o inclusión de material de partículas en polímeros, ceras, y similares.

Los compuestos de la fórmula I, y sales, solvatos y derivados funcionales fisiológicamente de los mismos se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de
40 diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I, y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos se pueden suministrar utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Dichos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano,
45 polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos por radicales de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilón-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden administrar como yesos independientes para un contacto estrecho, prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera, por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar desde el yeso, mediante iontoforesis, tal como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas,
55 suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento ocular o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones preferiblemente se aplican como ungüento o crema tópica. En el caso de formulaciones para proporcionar un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear ya sea con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el

ingrediente activo se puede formular para proporcionar una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, incluyen gotas oftálmicas, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador apropiado, en especial un solvente acuoso.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan comprimidos oblongos, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación rectal se pueden administrar en forma supositorios o enemas.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las cuales la sustancia portadora es un sólido que comprende un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micras, que se administra de la manera en que se toma la inhalación, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un contenedor que contiene con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para administración como pulverizadores nasales o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación abarcan polvos en partículas finas o neblinas que se pueden generar por distintos tipos de dosificadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden administrar como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que comprenden antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis únicas o múltiples dosis, por ejemplo, ampollas selladas y frascos y almacenar en estado secado por congelamiento (liofilizado), de tal manera que solo es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes de uso. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 30 No hace falta decir que, adicionalmente a los constituyentes particularmente mencionados, las formulaciones pueden comprender otros agentes usuales en la técnica con respecto del tipo de formulación particular; de esta manera, las formulaciones que son apropiadas para administración oral pueden comprender saborizantes.

- 35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, que incluyen por ejemplo la edad y peso del animal, el estado preciso que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y el método de administración, y en por último es determinado por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención en general está en el rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particular y normalmente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, la cantidad real por día para un mamífero adulto de 70 kg está usualmente entre 70 a 700 mg, en donde esta cantidad se puede administrar como dosis única por día o usualmente en una serie de subdosis (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos se puede determinar per se como fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención. Se puede suponer que dosis similares son apropiadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

- 45 Se puede lograr un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de suministro simultáneo, consecutivo o separado de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

La invención se relaciona adicionalmente con medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, que incluyen mezclas de estos en todas las relaciones y por lo menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

- 50 La invención también se relaciona con un conjunto (kit) que consiste en empaques separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, que incluyen mezclas del mismo en todas las relaciones,

y

(b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

- 5 El conjunto comprende recipientes apropiados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas cada una que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones,

y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

- 10 “Tratamiento” como se utiliza aquí implica un alivio, total o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad o ralentización o interrupción del progreso o empeoramiento posterior de esos síntomas o prevención o profilaxis de la enfermedad o el trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

- 15 El término “cantidad efectiva” en relación con un compuesto de la fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, por completo o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad o ralentizar o interrumpir el progreso o empeoramiento posterior de esos síntomas o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita aquí, tales como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

- 20 En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) es una cantidad que inhibe una tankirasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) inhibe la tankirasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en comparación con la actividad de la tankirasa de una célula no tratada. La cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en una unidad de dosificación para administración oral y parenteral.

- 25 Uso

Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

- 30 La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, soriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada, y similares.

- 35 La expresión “enfermedades o afecciones inducidas por tankirasa” se refiere a afecciones que dependen de la actividad de una o varias tankirasas. Las enfermedades asociadas con la actividad de tankirasa incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

- 40 La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de estos en todas las relaciones, para el uso para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

- 45 Los cánceres representativos que se tratan o previenen con los compuestos de la fórmula I útiles incluyen pero no se limitan a: cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmones, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñones, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados por la sangre.

Las enfermedades cardiovasculares representativas que se pueden tratar o prevenir con los compuestos de la fórmula I útiles incluyen, pero no se limitan a: reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como apoplejía, infarto de miocardio, daño isquémico del corazón, pulmón, intestinos, riñones, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

5 Los compuestos de la fórmula I descritos se pueden administrar junto con otros agentes terapéuticos, que incluyen agentes contra el cáncer. Como se utiliza aquí, el término "agente contra el cáncer" se relaciona con cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer para los propósitos de tratamiento del cáncer.

El tratamiento contra el cáncer definido aquí se puede utilizar como única terapia o puede involucrar adicionalmente al compuesto de acuerdo con la invención, una cirugía o radioterapia o quimioterapia convencionales. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

10 (i) agentes antiproliferativos/agentes antineoplásicos/agentes que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, que se utilizan en oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas similares a 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina);
15 agentes antimicóticos (por ejemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etoposido y teniposido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes para diferenciación celular (por ejemplo, ácido todo-transretinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

20 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan por disminución el receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, tales como finasterida;
25

(iii) agentes que inhiben la invasión de células de cáncer (por ejemplo, inhibidores de metaloproteína, como marimastato e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de uroquinasa;

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos;
30
35

(v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como aquellos descritos en las solicitudes de patentes internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
40

(vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que se dirigen contra los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un anti-Ras antisentido;
45

(viii) métodos de terapia génica, que incluyen por ejemplo métodos para el reemplazo de genes aberrantes, como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, métodos de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como aquellas que utilizan citosina desaminasa, timidita quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y métodos para elevar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica con resistencia a múltiples fármacos; y
50

(ix) métodos de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo métodos ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias macrófagos de granulocitos, métodos para reducir la

anergia de células T, métodos que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, métodos que utilizan estirpes celulares tumorales transfectadas con citoquina y métodos que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

5 Preferiblemente, pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la Tabla 1 adelante con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	
	Tiotepa	Mecloretenamina
	Clorambucilo	Estreptozocina
	Dacarbazina	Temozolomida
	Zarmustina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (Aetema)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson
	Tetraplatino	Matthey)
	Ormiplatino	BBR-3464
	Iproplatino	(Hoffmann-La Roche)
		SM-11355(Sumitomo)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicoformicina
	5-Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina

	2-clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluorodesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etoposido Teniposido o mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Analogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimitecano (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Anibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina

	(Daunomicina) Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxo- rrubicina Mitoxantrona (Novantron)	(Blenoxan) Acido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755(Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner- Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina- B (PharmaMar) ZD 6126 (Astrazeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena)

	Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	AVL B (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-profármaco (OXiGENE) Dolastatina- 10 (NrH CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) Cofactor TM (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering- Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma)	Triclorhidrato

	Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar(Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de Pivaloiloximetilo (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteinasas Inhibidores de ribonucleótido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNf-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligando)	Alitretinoína (Ligando)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AV1 BioPharma)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell)

	JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas contra synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (Gem-Vax)	Norelina(Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinio	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics)

	(Pharmacocyclics)	Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (Astrazeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN 518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi- Synthelabo) Tocladesina (agonista AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de Síntesis de ARN, (Dong-A) Tirapazamina (agente de reducción, SR1 International) N-Acetil- cisteína

	COX-2, Phytopharm)	(agente de reduccion, Zambon)
	CapCell™ (estimulante de	R-Flur-biprofeno (inhibidor de
	CYP450, Bavarian Nordic)	NF-kappaB, Encore)
	GCS-100 (antagonista de	3CPA (inhibidor DE
	gal3, GlycoGenesys)	NF-kappaB, Active Biotech)
	Inmunogeno de G17DT (inhibidor	Seocalcitol (agonista del
	de gastrina, Aphton)	receptor de la vitamina D Leo)
	Efaproxiral (Oxygenator,	131-I-TM-601
	Allos therapeutics)	(antagonista de ADN,
	PI-88 (inhibidor de	TransMolecular)
	heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de
	Tesmilifeno (antagonista de	ODC, ILEX Oncology)
	histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróxico
	Histamina (agonista del receptor	(inhibidor de
	de histamina H2, Maxim)	osteoclasto, Yamanouchi)
	Tiazofurina (inhibidor	Indisulam (estimulante
	de IMPDH, Ribapharm)	de p53, Eisai)
	Cilengitida (antagonista de	Aplidina(inhibidor
	integrina, Merck KGaA)	de PPT, PharmaMar)
	SR-31747 (antagonista de	Rituximab (anticuerpo
	IL-1, Sanofi- Synthelabo)	CD20, Genentech)
	CCI-779 (inhibidor de	Gemtuzumab (anticuerpo
	mTOR-quinasa, Wyeth)	CD33, Wyeth Ayerst)
	Exisulind (inhibidor de	PG2 (promotor de
	PDE- V Cell Pathways)	hematopoyesis, Pharmagenesis)
	CP-461 (inhibidor de	Immunol™ (enjuague bucal
	PDE-V, Cell Pathways)	de triclosano, Endo)
	AG-2037 (inhibidor	Triacetiluridina (profármaco
	de GART, Pfizer)	de uridina, Wellstat)
	WX-UK1 (inhibidor del activador	SN-4071 (agente de sarcoma,

	de plasminogeno, Willex)	Signature BioScience)
	PBI-1402 (estimulante de PMN	TransMID-107™
	PMN, ProMetic LifeSciences)	(Inmunotoxina,
	Bortezomib (inhibidor de	KS Biomedix)
	proteasoma, Millennium)	PCK-3 145 (promotor de
	SRL-172 (estimulante de	apoptosis, Procyon)
	celulas T, SR Pharma)	Doranidazol(estimulador
	TLK-286 (inhibidor de glutatión	de apoptosis, Pola)
	-S- transferasa, Telik)	CHS-828 (agente
	PT-100 (agonista del	citotóxico, Leo)
	factor de crecimiento,	ácido trans-
	Point Therapeutics)	retinoico
		(diferenciador, NIH)
	Midostaurina (inhibidor	MX6 (promotor de
	de PKC, Novartis)	Apoptosis, MAXIA)
	Briostatina-1 (estimulante	Apomina (promotor de
	de PKC, GPC Biotech)	apoptosis, ILEX Oncology
	CDA-II (estimulador	Urocidina (promotor de
	de apoptosis, Everlife)	apoptosis, Bioniche)
	SDX-101 (promotor de	Ro-31-7453 (promotor de
	apoptosis, Salmedix)	apoptosis, La Roche)
	Ceflatonina (promotor de	Brostalicina (promotor de
	apoptosis, ChemGenex)	apoptosis, Pharmacia)

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación: ac (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milimetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), mL (mililitro), µL (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletil -amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electrospray), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter de dietilo), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1, 2,3] triazolo [4,5- b] piridin-3-iloxi) –metileno]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), i-PrOH (2- propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (éter metil tert –butilo), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borhidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino- fosfonio), RT (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-

H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (Cromatografía de Capa Fina), UV (ultravioleta)

Descripción de ensayos in vitro

Abreviaturas:

5 GST = Glutathión-S-transferasa

FRET= Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia homogénea resuelta en tiempo)

HEPES = regulador de ácido 4-(2-hidroxietil)-1- piperazina etanosulfónico

DTT = Ditiotreitól

10 BSA = albúmina de suero bovino

CHAPS = detergente;

CHAPS = 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato

15 Streptavidin-XLent® es un conjugado de alto grado de estreptavidina-XL665 para el que se han optimizado las condiciones de acoplamiento para producir un conjugado con mejores rendimientos para algunos ensayos, particularmente aquellos que requieren alta sensibilidad.

Ensayo de actividad bioquímica de Tankirasa 1 y 2: ensayo de autoparsilación

20 El ensayo de autoparsilación se ejecuta en dos etapas: reacción enzimática en la que la Tankirasa-1 etiquetada con GST, respectivamente, la Tankirasa-2 se transfiere con ADP-ribosa biotinilada por sí misma desde NAD biotinilado como cosustrato y la reacción de detección donde se analiza un FRET resuelto en tiempo entre anti-GST marcado con criptato unido a la etiqueta GST de la enzima y estreptavidina marcada con XLent® unida al residuo de parsilación de biotina. La actividad de autoparsilación es detectable directamente por medio del aumento en la señal de HTRF.

25 El ensayo de autoparsilación se lleva a cabo como formato de ensayo de HTRF® de 384 pozos (Cisbio, Codolet, Francia) en placas de microtitulación de 384 pozos de volumen bajo Greiner y se utiliza para protección de alto rendimiento. Se incuban Tankirasa-1 etiquetada con GST 250 nM (1023-1327 aa), respectivamente aproximadamente 250 nM de Tankirasa-2 etiquetada con GST (873-1166 aa) y 5 µM de bio-NAD (Biolog, Life science Inst. , Bremen, Alemania) como cosustrato en un volumen total de 5 µl (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, 0.05% de Pluronic F-68, DTT 1.4 mM, DMSO al 0.5%, pH 7.7) en ausencia o presencia del compuesto de ensayo (10 concentraciones de dilución) durante 90 min a 30° C. La reacción se detiene mediante adición de 1 µl de solución de EDTA 50 mM. Se agregan 2 µl de la solución de detección (1.6 µM de SA-Xlent® (Cisbio, Codolet, Francia), Anti- GST-K® 7.4 nM (anti-GST marcado con Eu, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 800 mM, BSA al 0.1%, EDTA 20 mM, CHAPS al 0.1%, pH 7.0). Después de 1 h de incubación a temperatura ambiente, se mide el HTRF con un lector multimodal Envisión (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) con una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo láser) y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. Se determina la relación de las señales de emisión. El valor completo utilizado es la reacción libre de inhibidor. El valor cero farmacológico utilizado es XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 µM. Los valores de inhibición (IC50) se determinan utilizando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Medición de inhibición celular de tankirasa

40 Debido a que las Tankirasas se han descrito para modular el nivel celular de Axin2 (Huang et al., 2009; Nature), se utiliza el incremento del nivel de Axin2 como lectura para determinación de la inhibición celular de Tankirasas en un ensayo basado en Luminex.

45 Las células de la estirpe celular de carcinoma de colon DLD1 se colocan en placas con placas 96 pozos con 1.5x10⁴ células por pozo. Al día siguiente, las células se tratan con una dilución serial de compuesto de prueba en siete etapas como triplicados con una concentración de DMSO final del 0.3%. Después de 24 horas, las células se someten a lisis en regulador de lisis (Tris/HCl 20 mM pH 8.0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, Glicerol al 10%) y los lisados se clarifican mediante centrifugación a través de una placa de filtro de 96 pozos (0.65 µm). La proteína Axin2

se aísla de los lisados celulares mediante incubación con un anticuerpo monoclonal anti- Axin2 (R&D Systems #MAB6078) que se une a perlas de carboxi fluorescentes. Luego, la Axin2 unida se detecta específicamente con un anticuerpo policlonal anti- Axin2 (Cell Signaling #2151) y un anticuerpo secundario PE-fluorescente apropiado. La cantidad de proteína Axin2 aislada se determina en una máquina Luminex²⁰⁰ (Luminex Corporation) de acuerdo con la instrucción del fabricante, al contar 100 eventos por pozo. La inhibición de Tankirasa mediante de compuestos de prueba da como resultado mayores niveles de Axin2 que se correlaciona directamente con un aumento de la fluorescencia detectable. Como controles, las células se tratan solo con solvente (control neutro) y con un inhibidor de referencia de Tankirasa IWR-2 (3E-06 M) que se menciona como control para un incremento máximo de Axin2. Para análisis, los datos obtenidos se normalizan contra el control de solvente no tratado y se ajustan para determinación de los valores EC₅₀ utilizando el software Assay Explorer (Accelrys).

Descripción del ensayo PARP1

Ensayo de la actividad bioquímica de PARP-1: ensayo de autoparsilación

El ensayo de autoparsilación se ejecuta en dos etapas: la reacción enzimática en la que Parp-1 etiquetado con His se transfiere a ADP-ribosa biotinilada/ADP-ribosa por sí misma desde NAD biotinilado/NAD como cosustrato y la reacción de detección donde se analiza un FRET resuelto en tiempo entre anticuerpo anti-His marcado con criptato unido a la etiqueta His de la enzima y estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de parsilación de biotina. La actividad de autoparsilación es detectable directamente por medio del aumento en la señal de HTRF.

El ensayo de autoparsilación se realiza como formato de ensayo de HTRF® de 384 pozos (Cisbio, Codolet, Francia) en placas de microtitulación de 384 pozos de volumen bajo Greiner. Se incuban Parp-1 etiquetado con His 35 nM (humano, recombinante, Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Alemania) y una mezcla de bio-NAD 125 nM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) y NAD 800 nM como cosustrato en un volumen total de 6 µl (Tris/HCl 100 mM, cloruro de Mg 4 mM, IGEPAL® CA630 al 0.01%, DTT 1 mM, DMSO al 0.5 %, pH 8, 13 ng/µl de ADN activado (BPS Bioscience, San Diego, Estados Unidos)) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de dilución) durante 150 min a 23° C. La reacción se detiene mediante adición de 4 µl de solución de parada/detección (SA-Xlent® 70 nM (Cisbio, Codolet, Francia), Anti-His-K® 2,5 nM (anti-His marcado con EU, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 400 mM, BSA al 0.1%, EDTA 20 mM, pH 7.0). Después de 1 h de incubación a temperatura ambiente, el HTRF se mide con un lector multimodal Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) en una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo láser) y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. Se determina la relación de señales de emisión. El valor completo utilizado es la reacción libre de inhibidor. El valor cero farmacológico utilizado es Olaparib (LClabs, Woburn, Estados Unidos) en una concentración final de 1 µM. Los valores de inhibición (IC₅₀) se determinan utilizando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Descripción de ensayo de ELISA de TNKSI y TNKS2

Ensayo de la actividad bioquímica de TNKS 1 y 2: actividad de ELISA (ensayo de autoparsilación)

Para el análisis de la actividad de autoparsilación de TNKS 1 y 2, se realiza una actividad de ELISA: En la primera etapa, se captura TNKS etiquetado con GST sobre una placa recubierta con Glutatión. Luego se realiza el ensayo de actividad con NAD biotinilado en ausencia/presencia de los compuestos. Durante la reacción enzimática el TNKS etiquetado con GST transfiere ADP-ribosa biotinilada por sí misma desde NAD biotinilado como cosustrato. Para la detección, se agrega conjugado de estreptavidina-HRP que se une a la TNKS biotinilada y de esta manera se captura a las placas. La cantidad de TNKS biotinilada versus autoparsilada se detecta con un sustrato de luminiscencia para HRP. El nivel de señal de luminiscencia se correlaciona directamente con la cantidad de TNKS autoparsilada y, por lo tanto, con la actividad de TNKS.

La actividad de ELISA se realiza en placas de microtitulación recubiertas con Glutatión de 384 pozos (placa recubierta con Glutatión de captura Express, Biocat, Heidelberg, Alemania). Las placas se preequilibran con PBS. Luego se incuban las placas con 50 µl de Tnks-1 etiquetada con GST de 20 ng/pozo (1023-1327 aa, preparado en fabrica), respectivamente Tnks-2 etiquetada con GST (873-1166 aa, preparada en fabrica) en regulador de ensayo (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0.05%, DTT 2 mM, pH 7.7) durante la noche a 4° C. Las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. Los pozos se bloquean mediante incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos con 50 µl de regulador de bloqueo (PBS, Tween- 20 al 0.05%, BSA al 0.5%). Después de esto, las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. La reacción enzimática se realiza en 50 µl de solución de reacción (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0.05%, DTT 1.4 mM, DMSO al 0.5%, pH 7.7) con 10 µM de bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) como cosustrato en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de dilución) durante 1 hora a 30° C. La reacción se detiene por 3 lavados con PBS-Tween-20. Para la detección, se agregan 50 µl de 20 ng/µl de conjugado de estreptavidina, HRP (MoBiTec, Göttingen, Alemania) en PBS/ Tween- 20 al 0.05%/BSA al 0.01% y las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con PBS-Tween-20, se agregan 50 µl de solución de sustrato sensible SuperSignal ELISA Femto Maximum (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Alemania). Después de 1

minuto de incubación a temperatura ambiente, se miden las señales de luminiscencia con un lector multimodal Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a 700 nm. El valor completo utilizado es la reacción libre de inhibidor. El valor cero farmacológico utilizado es XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 μ M. Los valores de inhibición (IC50) se determinan utilizando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

- 5 Anteriormente y adelante, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, “tratamiento final convencional” significa: se agrega agua si es necesario, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Los valores R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

10 Condiciones de HPLC/MS A

columna: Chromolith Performance ROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

gradiente: A:B = 96:4 a 0:100 en 2.8 min

tasa de flujo: 2.40 ml/min

- 15 eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

longitud de onda: 220 nm

espectroscopia de masa: modo positivo

Condiciones de HPLC/MS B

- 20 columna: Chromolith Performance ROD RP-18e, 100 x 3 mm²

gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 3.5 min

tasa de flujo: 2.0 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05

Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

- 25 longitud de onda: 220 nm

espectroscopia de masa: modo positivo

Condiciones HPLC/MS C

columna: Chromolith Performance ROD RP-18e, 100 x 3 mm²

gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 1.8 min

- 30 tasa de flujo: 2.0 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

longitud de onda: 220 nm

espectroscopia de masa: modo positivo

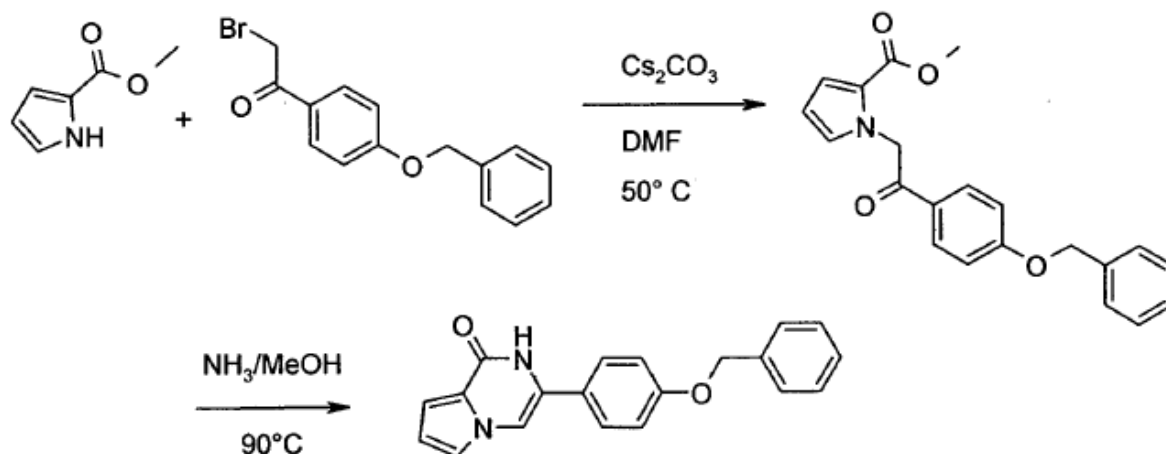
- 35 Se registró la RMN ¹H en un espectrómetro Bruker DPX- 300, DRX-400 o AVII-400, utilizando señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm con respecto a la

señal de solvente residual ($\delta = 2.49$ ppm para RMN ^1H en DMSO- d_6). Los datos de RMN ^1H se reportan como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y cantidad de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia de la siguiente manera: s (simplete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (amplio).

La química de microondas se realiza en un reactor de microondas de modo simple EmrysTM Optimiser de Personal Chemistry.

Ejemplo 1

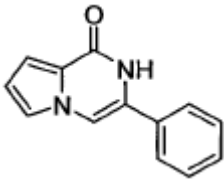
Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-2H-pirrólo [1,2-a]pirazin-1-ona ("A1")

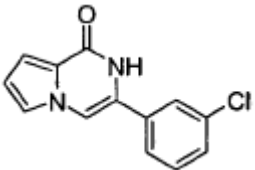
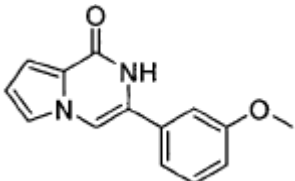
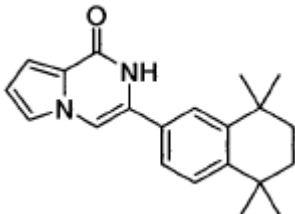
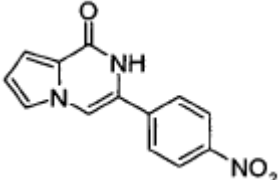
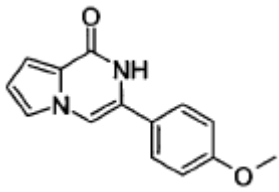


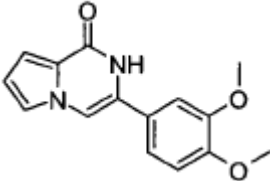
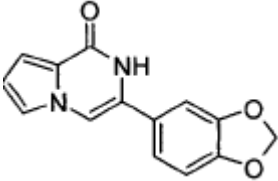
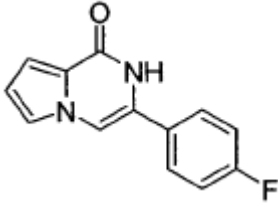
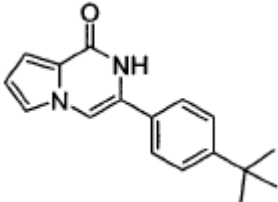
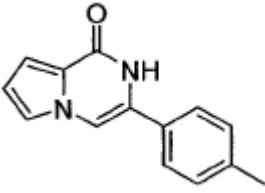
Una suspensión de 200 mg (1.60 mmol) de éster de metilo de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico y 1.56 g (4.79 mmol) de carbonato de cesio en 3 ml de DMF se calienta a 50° C bajo agitación. Luego se agrega una solución de 488 mg (1.60 mmol) de 1-(4-benciloxi-fenil)-2-bromo-etanona en 1 ml de DMF dentro de 3 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 50° C. La mezcla de reacción se filtra con succión y el filtrado se evapora. El residuo se cristaliza a partir de éter de dietilo para dar éster de metilo de ácido como cristales de color beis; HPLC/MS 2/51 min (A), [M+H] 350.

Una suspensión de 100 mg (0.286 mmol) de éster de metilo de ácido 1-[2-(4-benciloxi-fenil)-2-oxo-etil]-1H-pirrol-2-carboxílico en una solución 7 M de amoníaco en metanol se irradia en un aparato de microondas a 90° C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente para dar 3-(4-benciloxi-fenil)-2H-pirrólo [1,2-a]pirazin-1-ona como cristales de color beis; HPLC/MS 2.26 min (A), [M+H] 317.

De forma análoga, se obtienen los siguientes compuestos

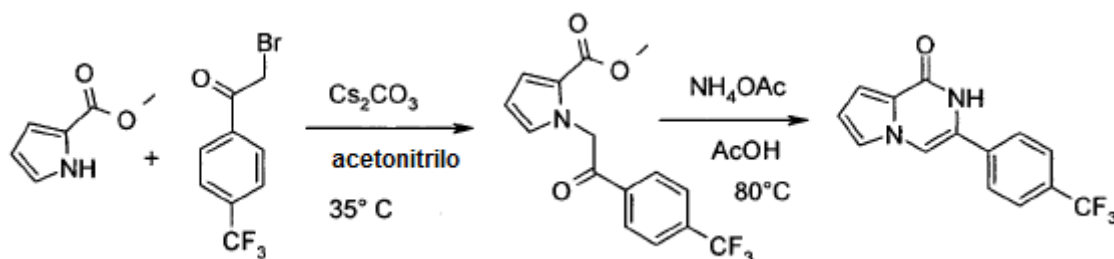
No. de Compuesto	Nombre y/o estructura
"A2"	3-fenil-2H-pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona 

"A3"	3-(3-cloro-fenil)-2H-pirrolo [1,2 -a]pirazin-1-ona 
"A4"	3-(3-metoxi-fenil)-2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona 
"A5"	3-(5,5,8,8- tetraidro-naftalen-2-il)-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 
"A6"	3-(4- nitro-fenil)-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 
"A7"	3-(4-metoxi-fenil)-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 
	HPLC/MS 2.26 min (B), [M+H]⁺ 241; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.67 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.9, 2H), 7.43 (dd, J=2.5, 1.5, 1 H), 7.02 (d, J=8.9 2H), 6.89 (m, 1 H), 6.55 (dd, J=3.9, 2.5, 1 H), 3.80 (s, 3H)

"A8"	3-(3,4-dimetoxi-fenil)-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona 
"A9"	3-benzo[1,3] dioxol-5-il-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona 
"A10"	3-(4-fluoro-fenil)-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona 
"A11"	3-(4-tert- butil-fenil)-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona 
	HPLC/ MS 2.79 min (B), [M+H] 267 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.68 (s, 1H), 7.69 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.5, 2H), 7.47 (d, J=8.5, 2H), 7.45 (dd, J=2.4, 1.6 1H), 6.90 (d, J=3.1, 1H), 6.56 (dd, J=3.9, 2.6, 1H), 1.31 (s, 9H)
"A12"	3-p-toluil-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona 

Ejemplo 2

Síntesis de 3-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("A13")



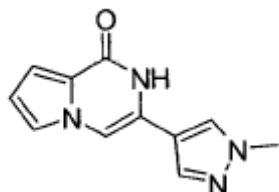
Una solución de 1.15 g (9.19 mmol) de éster de metilo de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico y 2.70 g (10.1 mmol) de 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona en 20 ml de acetonitrilo se trata con 3.30 g (10.1 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión resultante se agita a 35° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar éster de metilo de ácido 1-[2-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1H-pirrol-2-carboxílico como un aceite amarillo; HPLC/MS 2.52 (A), [M+H] 312.

Una solución de 106 mg (0.34 mmol) de éster de metilo de ácido 1-[2-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1H-pirrol-2-carboxílico y 789 mg (10.2 mmol) de acetato de amonio en 2 ml de ácido acético se calienta a 80° C bajo agitación. La mezcla se agita a esta temperatura durante 5 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se somete a partición entre THF y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se lava dos veces con amoniaco acuoso al 25% y dos veces con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 3-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirrol-1,2-a-pirazin-1-ona como cristales incoloros; HPLC/MS 2.11 (A), [M+H] 279;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.91 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.4, 2H), 7.49 (dd, J=2.4, 1.5, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.61 (dd, J=3.8, 2.6, 1H).

De forma análoga, se preparan los siguientes compuestos

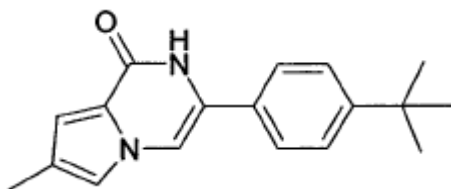
3-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-pirrol-1,2-a-pirazin-1-ona ("A14")



HPLC/MS 1.66 min (B), [M+H] 215;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (d, J=0.6, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (dd, J=2.5, 1.5, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.53 (dd, J=3.9, 2.5, 1H), 3.86 (s, 3H);

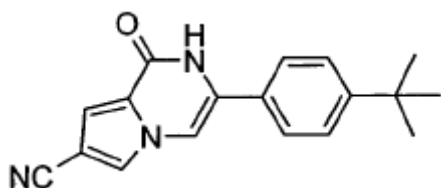
3-(4-tert-butil-fenil)-7-metil-2H-pirrol-1,2-a-pirazin-1-ona ("A38")



HPLC/MS 2.94 min (B), [M+H] 281;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.64 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6, 2H), 7.46 (d, J=8.6, 2H), 7.24 (dd, J=1.5, 0.8, 1H), 6.72 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.30 (s, 10H);

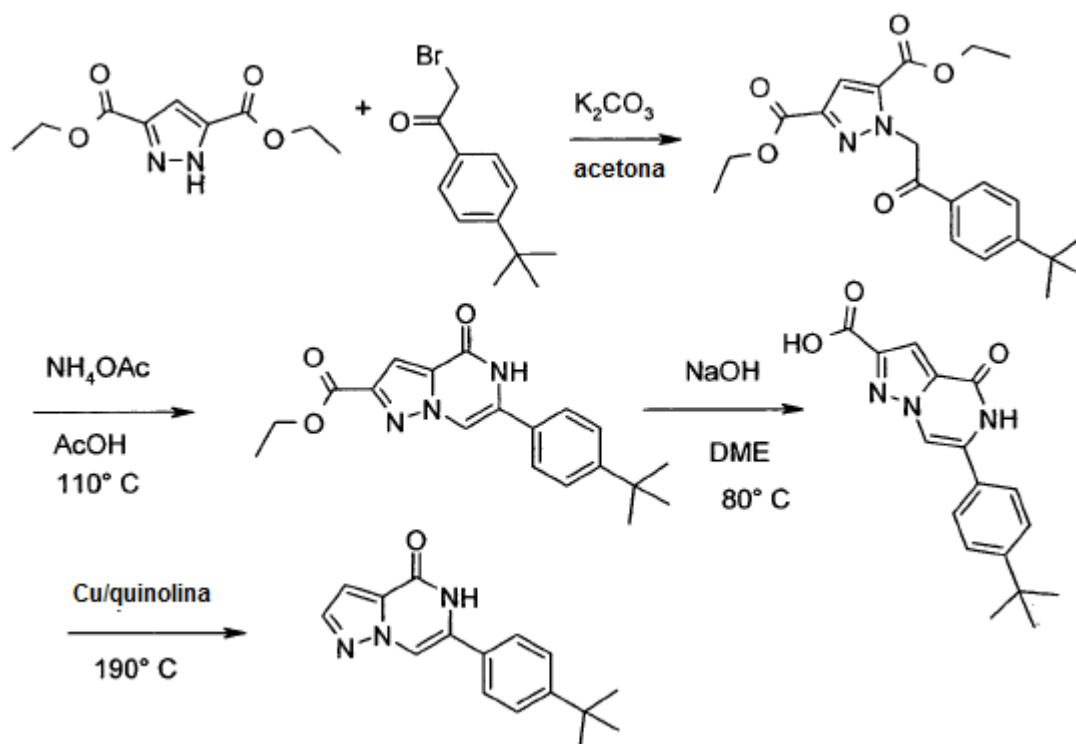
3-(4-tert-butil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-pirrol-1,2-a-pirazin-7-carbonitrilo ("A92")



HPLC/MS 2.34 min (C), [M+H] 292.

Ejemplo 3

Síntesis de 6-(4-tert-butil-fenil)-5H-pirazolo [1,5-1]pirazin-4-ona ("A15")



5

Una solución de 849 mg (4.00 mmol) de pirazol-3,5- dicarboxilato de dietilo y 1.02 g (4.00 mmol) de 2-bromo-1-(4-tert-butil-fenil)-etanona en 4 ml de acetona se trata con 663 mg (4.80 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar éster de dietilo de ácido 1-[2-(4-tert-butil-fenil)-2- oxo-etil]-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico como una espuma amarilla clara; HPLC/MS 2.77 (A), [M+H] 387.

10

Una solución de 1.04 g (2.71 mmol) de éster de dietilo de ácido 1-[2-(4-tert-butil-fenil)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico y 2.08 g (27.1 mmol) de acetato de amonio en 20 ml de ácido acético se agita durante 44 horas a 110° C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega exceso de agua. El precipitado resultante se filtra y se lava con agua. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para dar éster de etilo de ácido 6-(4-tert-butil-fenil)-4-oxo-4,5- dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico como cristales incoloros; HPLC/MS 2.41 (A), [M+H] 340.

15

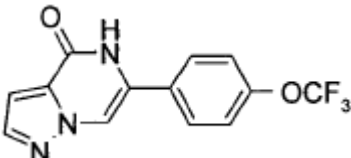
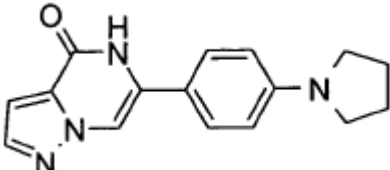
Una solución de 547 mg (1.61 mmol) de éster de etilo de ácido 6-(4-tert-butil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se trata con 5 ml de solución acuosa de NaOH 1 N. La suspensión resultante se calienta a 100° C y la solución resultante se agita a esta temperatura durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se tritura con agua y los sólidos se filtran y se lavan con agua. El filtrado se acidifica con HCl 2 N. El precipitado resultante se filtra, se lava con HCl 2 N y con agua y se seca bajo vacío para dar ácido 6-(4-tert-butil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico como sólido incoloro; HPLC/MS 2.03 (A), [M+H] 312.

20

5 Se agrega 28.9 mg (0.454 mmol) de cobre en polvo a una solución de 70.7 mg (0.227 mmol) de ácido 6-(4-tertilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico en 2 ml de quinolina. La mezcla se agita a 190° C durante 20 horas. La quinolina se destila bajo vacío y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 6-(4-tertilfenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona como cristales incoloros; HPLC/MS: 1.88 (C), [M+H] 268;

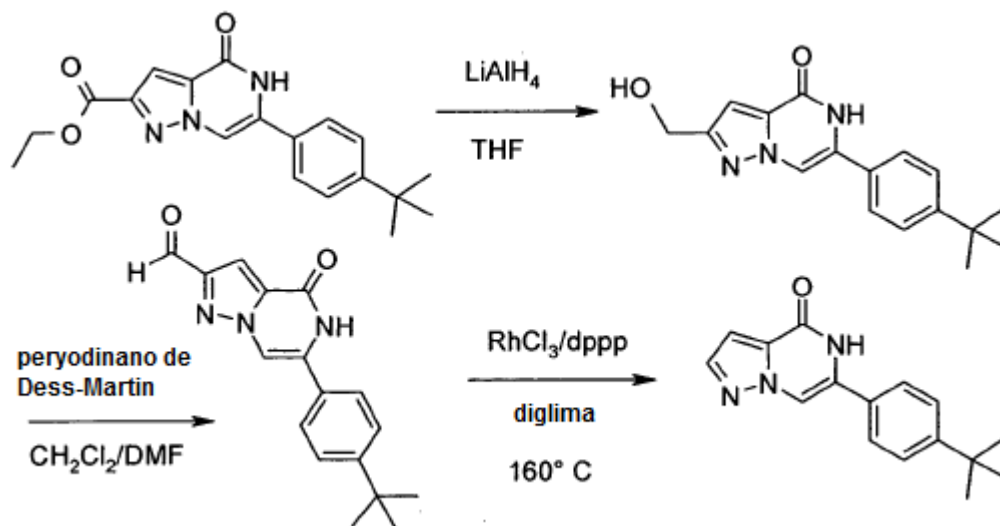
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.49 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.92 (d, J=2.2, 1H), 7.69 (d, J=8.5, 2H), 7.49 (d, J=8.6, 2H), 7.01 (d, J=4.6, 1H), 1.32 (s, 9H).

De forma análoga, se obtienen los siguientes compuestos

No. de Compuesto	Nombre y/o estructura
"A16"	6-(4-trifluorometoxi-fenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazind-ona  HPLC/MS 1.76 min (C), [M+H] 296;
"A17"	6-(4-Pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona  HPLC/MS 2.47 min (B), [M+H] 281;

10 Ejemplo 4

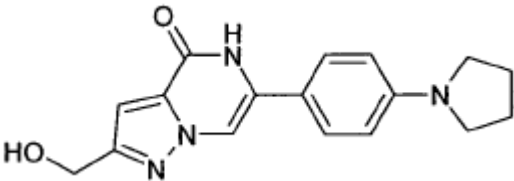
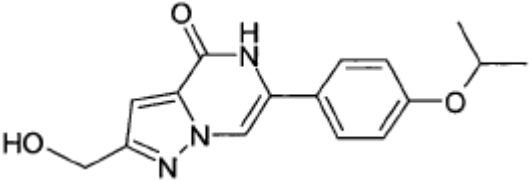
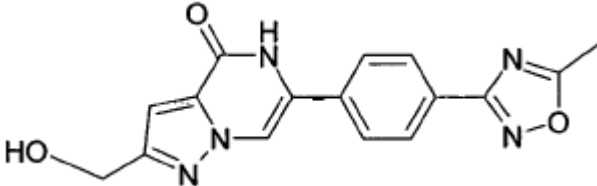
Síntesis de 6-(4-tertilfenil)-2-hidroximetil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A18") y síntesis alternativa de "A15"

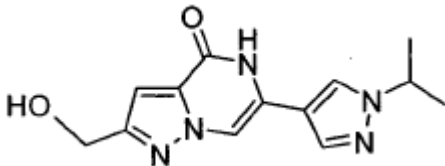
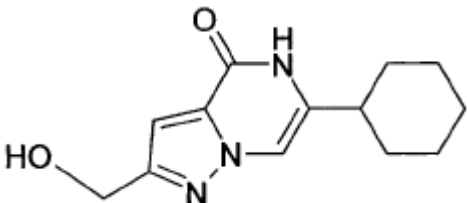
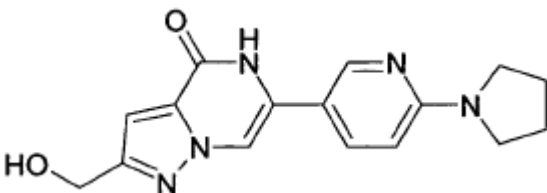
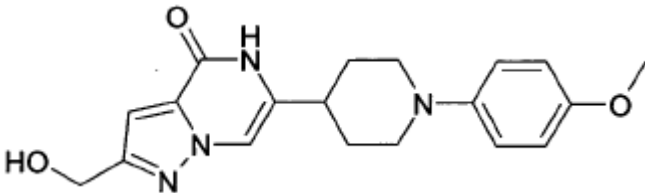


Bajo nitrógeno, se agregan 43.4 mg (1.14 mmol) de hidruro de litio y aluminio a una solución de 194 mg (0.571 mmol) de éster de etilo de ácido 6-(4-tert-butil-fenil)-4-oxo-4,5- dihidro- pirazolo[1,5-a]pirazina -2- carboxílico (para preparación, véase ejemplo previo) en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Se agregan lentamente unas pocas gotas de metanol y luego 2 ml de solución acuosa de HCl 2 N a la mezcla de reacción. Luego se filtra sobre una almohadilla de celita. El filtrado se evapora y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 6-(4-tert-butil-fenil)-2-hidroximetil- 5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona ("A18") como polvo blanco; HPLC/MS: 1.72 (C), [M+H] 298;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.5, 2H), 7.49 (d, J=8.5, 2H), 6.91 (s, 1 H), 5.28 (bs, 1 H), 4.59 (s, 2H), 1.31 (s, 9H).

De forma análoga, se obtienen los siguientes compuestos

No. de Compuesto	Nombre y/o estructura
"A19"	2-hidroximetil-6-(4-pirrolidin -1-il-fenil)-5H- pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona  HPLC/MS 2.20 min (B), [M+H] 311;
"A20"	2-hidroximetil-6-(4-isopropoxi-fenil)-5H- pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona  HPLC/MS 2.17 min (B), [M+H] 300;
"A21"	2-hidroximetil-6-[4-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol- 3-il)-fenil]-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona  HPLC/MS 1.45 min (C), [M+H] 324;

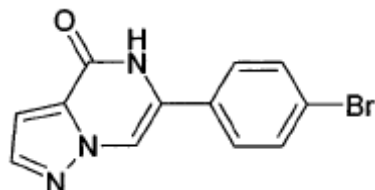
"A22"	2-hidroximetil-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona  HPLC/MS 1.62 min (B), [M+H] 274;
"A23"	6-ciclohexil-2-hidroximetil-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona  HPLC/MS 1.93 min (B), [M+H] 248;
"A41"	2-hidroximetil-6-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona 
"A45"	2-(hidroximetil)-6-[1-(4-metoxifenil)-4- piperidil]-5H- pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona 

Se agrega 599 mg (1.41 mmol) de peryodinano de Dess-Martin a una solución de 140 mg (0.471 mmol) de 6-(4-tert-butil-fenil)-2-hidroximetil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona en 5 ml de diclorometano y 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se lava con solución saturada de tiosulfato de sodio y con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se tritura con éter de tert-butilmetílico, el sólido se filtra y se seca bajo vacío para dar 6-(4-tert-butil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído como cristales de color amarillo claro; HPLC/MS: 1.93 (C), [M+H] 296.

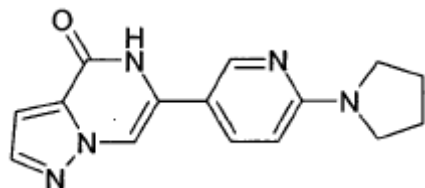
140 mg (0.473 mmol) de 6-(4-tert-butil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído se disuelven en 1 ml de dietilenglicoldimetiléter. Se agregan 12 mg (0.028 mmol) de 3-difenilfosfanilpropil (difenil)-fosfano y 3.7 mg (0.014 mmol) de trihidrato de cloruro de rodio (III). La mezcla de reacción se agita durante 42 horas a 160° C. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se somete a partición entre diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 6-(4-tert-butil-fenil)-5H-pirazolo [1,5 -a]pirazin-4-ona ("A15") en forma de cristales incoloros; HPLC/MS: 1.88 (C), [M+H] 268.

De forma análoga, se obtienen los siguientes compuestos

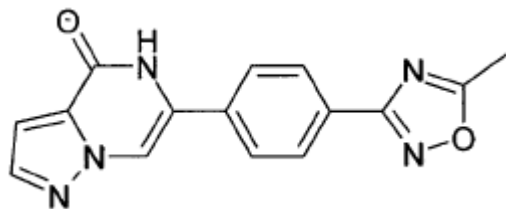
6-(4-bromo-fenil)-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin -ona ("A40")



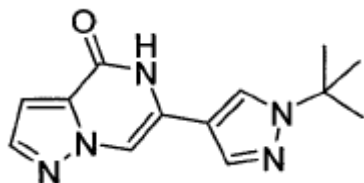
6-(6-pirrolidin-il-piridin-3-il)-5H-pirazolo-[1,5-a]pirazin-4-ona ("A42")



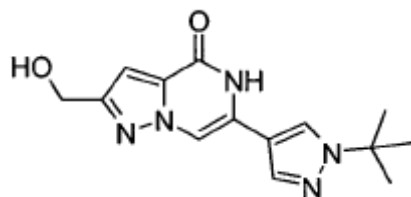
5 6-[4-(5-metil-[1, 2,4] oxadiazol-3-il)-fenil]-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona ("A43")



6-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona ("A44")



6-(1-tert-butil-1H-pirazol 4-il)-2-hidroximetil-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona ("A89")

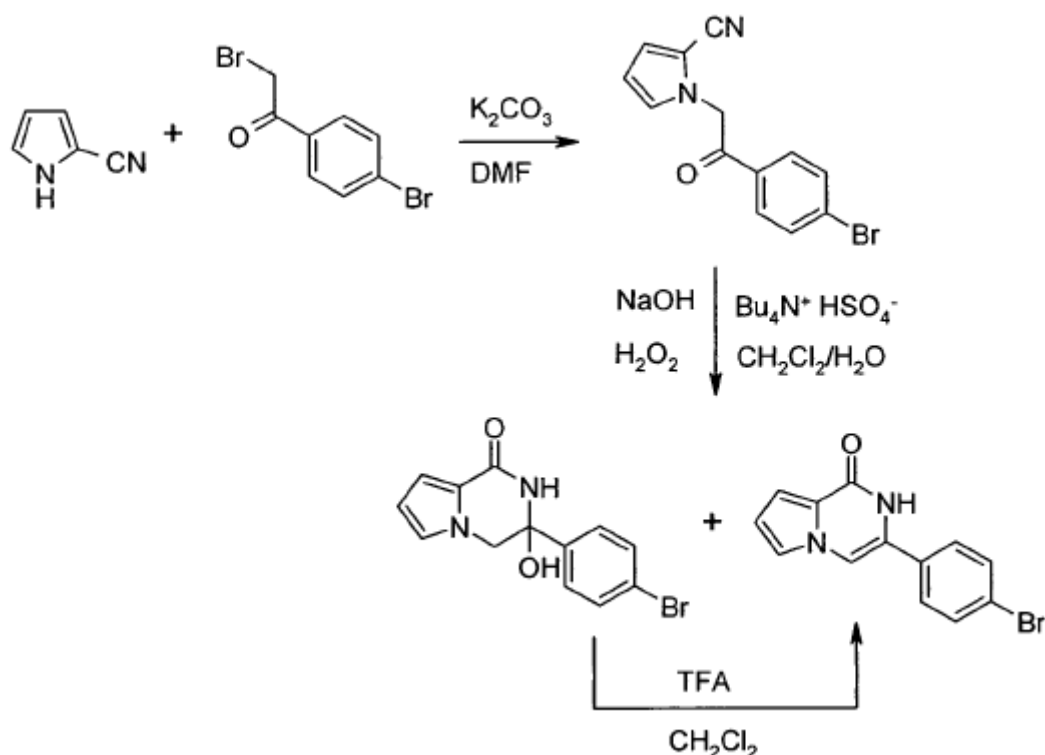


10

HPLC/MS 1.78 (B), [M+H] 288.

Ejemplo 5

Síntesis de 3-(4-bromo-fenil)-2H-pirrol [1,2-a]pirazin-1-ona ("A24")



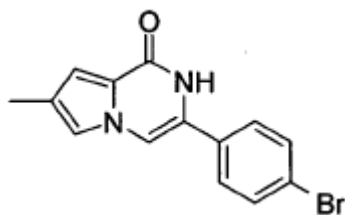
Se agrega 5.53 g (40.0 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 1.70 ml (20.0 mmol) de pirrol-2- carbonitrilo y 8.34 g (30.0 mmol) de 2,4'-dibromoacetofenona en 40 ml de DMF. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se filtra con succión. El residuo se lava con diclorometano. El filtrado se evapora y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 1-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo- etil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo como sólido de color naranja claro; HPLC/MS 2.80 (B), $[M+H]$ 289/291.

3,36 g (11.6 mmol) de 1-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo- etil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo y 3.95 g (11.6 mmol) de hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio se disuelven en 23 ml de diclorometano. Se agregan lentamente 12.3 ml (121 mmol) de solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30% en peso) y luego 4.63 ml (50.0 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio (32% en peso) bajo agitación. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo para dar dos productos: 3-(4-bromo-fenil)-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona; polvo blanco; HPLC/MS 2.42 (B), $[M+H]$ 289/291; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm] 10.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.46 (m, 1H), 6.92 (d, $J=3.3$, 1H), 6.58 (dd, $J = 3.8$, 2.6, 1H)

3-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2- a]pirazin-1-ona; polvo blanco; HPLC/MS 2.17 (B), $[M+H]$ 307/309; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm] 8.30 (s, 1 H), 7.58 (m, 4H), 6.95 (s, 1 H), 6.70 (d, $J=2.3$, 1 H), 6.67 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.15 (m, 2H).

825 mg (2.69 mmol) de 3-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi- 3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona se suspende en 6.6 ml de diclorometano. Luego se agregan 207 μ l (2.69 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de 10 min de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora. El residuo se tritura con solución saturada de carbonato de sodio. Los sólidos se filtran, se lavan con agua y se secan bajo vacío para dar 3-(4-bromo-fenil)-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona como un polvo blanco; HPLC/MS 2.42 (B), $[M+H]$ 289/291.

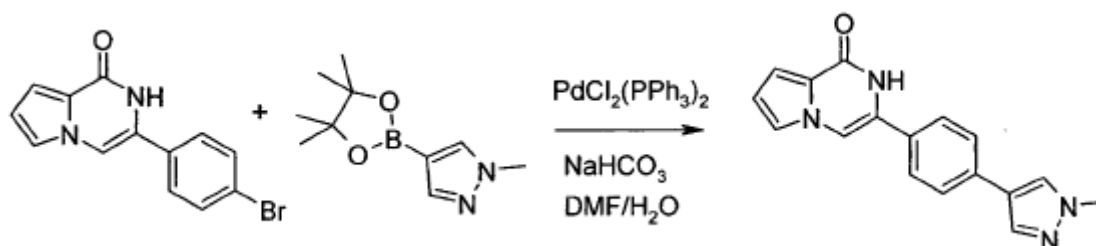
3-(4-Bromo-fenil)-7-metil-2H-pirrol[1, 2-a]pirazin-1-ona se prepara de forma análoga:



HPLC/MS 2.59 min (B), [M+H] 303/305.

Ejemplo 6

Síntesis de 3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2H-pirrólo [1,2-a]pirazin-1-ona ("A25")



5

Bajo nitrógeno, una suspensión de 141 mg (0.486 mmol) de 3-(4-bromo-fenil)-2H-pirrólo [1,2-a]pirazin-1-ona, 111 mg (0.534 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1, 3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 49 mg (0.58 mmol) de hidrógeno carbonato de sodio en 1 ml de DMF y 0.5 ml de agua se calientan hasta 40° C. Luego se agregan 6.8 mg (0.010 mmol) de cloruro de bis (trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se calienta a 80° C y se agita a esta temperatura durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega exceso de agua. El precipitado resultante se filtra y se lava con agua. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para dar 3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2H-pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona como cristales de color amarillo claro; HPLC/MS 2.09 min (B), [M+H] 291;

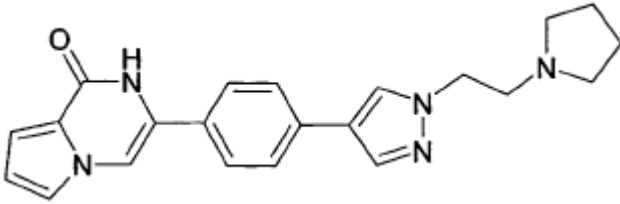
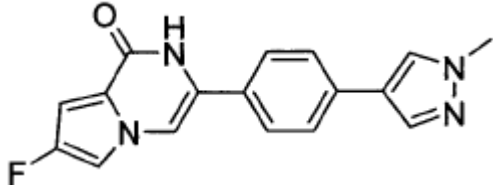
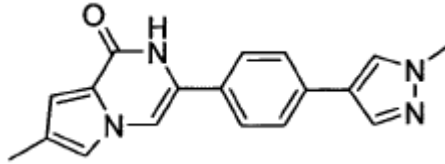
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.73 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.66(m, 4H), 7.46(dd, J=2.3, 1.6, 1H), 6.91 (d, J=3.2, 1H), 6.58 (dd, J=3.9, 2.6, 1H), 3.87 (s, 3H).

15

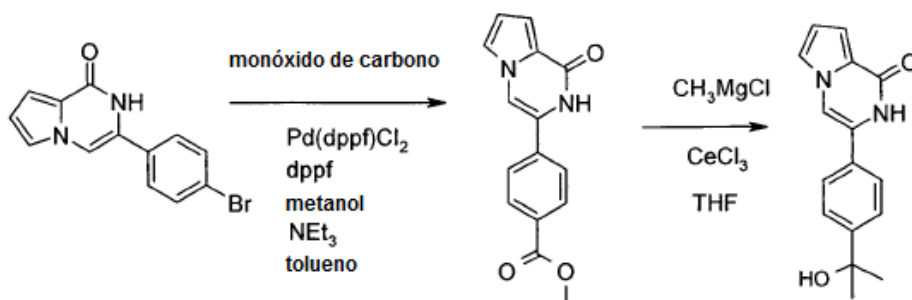
De forma análoga, se obtienen los siguientes compuestos

No. de Compuesto	Nombre y/o estructura
"A26"	3{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol -4-il]-fenil}-2H- pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona HPLC/MS 2.14 min (B), [M+H] 335

"A27"	3-(4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil)-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona  HPLC/MS 1.66 min (B), [M+H] 374
"A90"	7-fluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona  HPLC/MS 2.21 min (B), [M+H] 309
"A91"	7-metil-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona  HPLC/MS 2.25 min (B), [M+H] 305

Ejemplo 7

Síntesis de éster de metilo de ácido 4-(1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-benzoico ("A28") y 3-[4-(1-hidroxil-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("A29")



5

10

En un autoclave, se purga una solución de 285 mg (0.986 mmol) de 3-(4-bromo-fenil)-2H-pirrol [1,2-a]pirazin-1-ona y 157 mg (1.55 mmol) de trietilamina en 6 ml de metanol y 6 ml de tolueno con nitrógeno. Se agregan 24 mg (0.029 mmol) de (1,1'- bis (difenilfosfino)-ferroceno) dicloropaladio (II) y 22 mg (0.040 mmol) de 1,1bis-(difenilfosfino)-ferroceno. Luego el autoclave se llena con monóxido de carbono y se calienta a 100° C. El autoclave se mantiene a esta temperatura durante 16 horas con una presión de monóxido de carbono de 2 - 4 bar. El autoclave se lleva hasta presión atmosférica. Los sólidos se filtran; el residuo se lava con metanol y éter de tert-butilmetilo y se seca bajo vacío para dar éster de metilo de ácido 4-(1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-benzoico como un sólido blanco amarillento pálido; HPLC/MS 1.83 min (A), [M+H] 269;

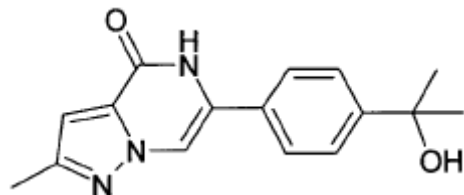
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.0 (s, 1 H), 8.17 (d, J=8.4, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.4, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.10 (d, J=3.6, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.03 (s, 3H).

- 5 A una suspensión de 99.0 (0.369 mmol) de éster de metilo de ácido 4-(1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-benzoico en 1. ml de THF, se agregan 100 mg (0.406 mmol) de cloruro de cerio (III) y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente bajo argón. Luego se agregan 517 μl (1.55 mmol) de una solución de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con agua y se somete a partición entre solución acuosa al 10% de ácido cítrico y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contienen producto se evaporan y se someten a partición entre solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar 3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona como sólido blanco; HPLC/MS 1.67 min (A), [M+H] 269;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.69 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.4, 2H), 7.53 (d, J=8.4, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.90 (d, J=3.5, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.05 (s, 1 H), 1.45 (s, 6H).

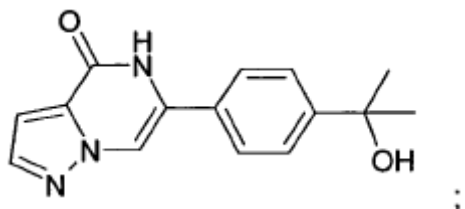
De forma análoga, se obtienen los siguientes compuestos

- 15 6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A46")

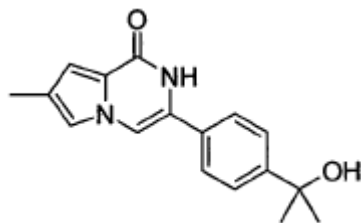


HPLC/MS 1.69 min (C), [M+H] 284;

- 6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil) fenil]-5H-pirazolo [1,5- a]pirazin-4-ona ("A47")



- 20 3-[4(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-7- metil-2H-pirrol[1, 2-a]pirazin-1-ona ("A56")

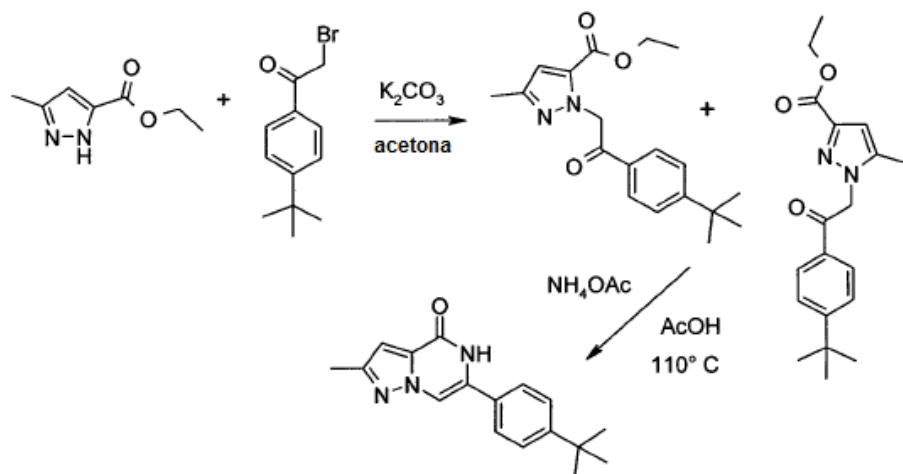


HPLC/MS 1.81 min (C), [M+H] 283;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.62 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 5.22-4.80(m, 1 H), 2.1 8 (s, 3H), 1.44 (s, 6H).

25 Ejemplo 8

Síntesis de 6-(4-tert-butil-fenil)-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A30")



Una solución de 463 mg (3.00 mmol) de éster de etilo de ácido 5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico y 765 mg (3.00 mmol) de 2-bromo-1-(4-tert-butil-fenil)-etanona en 4 ml de acetona se trata con 498 mg (3.60 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta secado y el residuo se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar una mezcla de dos isómeros en forma de resina marrón, que se utiliza como tal en la siguiente etapa:

éster de etilo de ácido 2-[2-(4-tert-butil-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico; HPLC/MS 3.25 min (B), [M+H] 329;

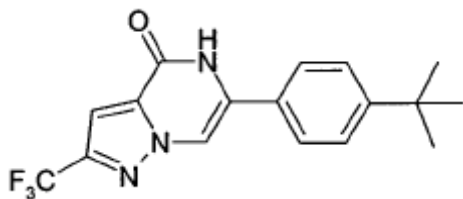
10 éster de etilo de ácido 1-[2-(4-tert-butil-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico; HPLC/MS 3.05 min (B), [M+H] 329.

El producto crudo obtenido en la etapa previa se disuelve en 5 ml de ácido acético glacial, se agregan 1.99 g (25.8 mmol) de acetato de amonio y la suspensión resultante se agita durante 6 horas a 110° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía mediante HPLC preparativa para dar 6-(4-terbutil-fenil)-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona como cristales incoloros; HPLC/MS 2.76 min (B), [M+H] 282;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.40 (s, 1H), 7.91 (d, J=0.5, 1H), 7.66 (d, J=8.6, 2H), 7.48 (d, J=8.6, 2H), 6.80 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

El siguiente compuesto se prepara de forma análoga

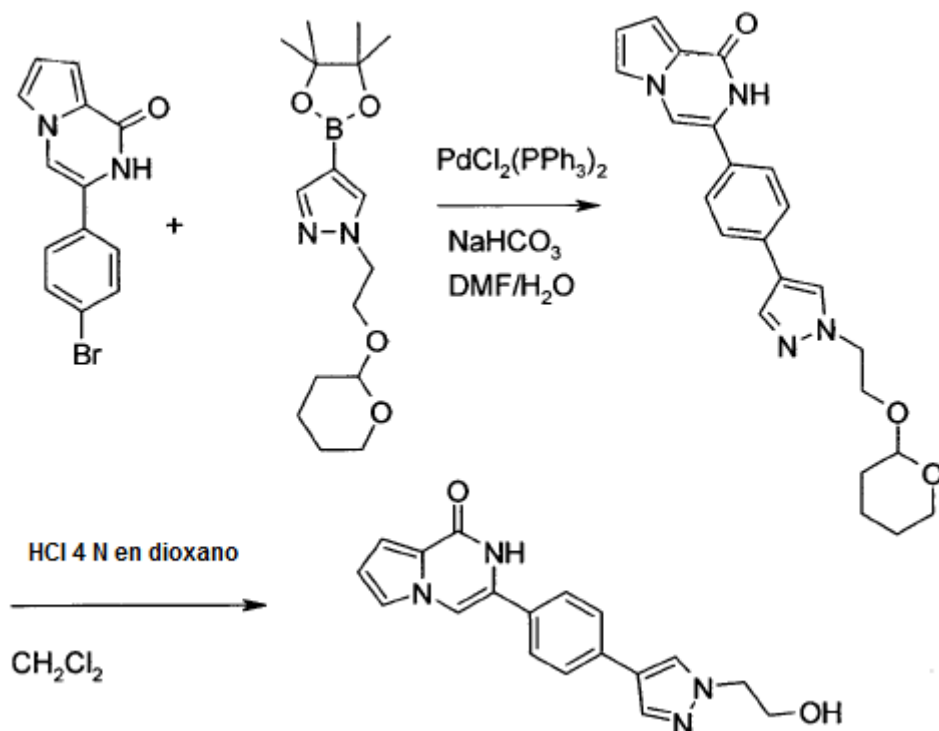
20 6-(4-tert-butil-fenil)-2-trifluorometil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A55")



HPLC/MS 3/18 min (B), [M+H] 336.

Ejemplo 9

25 Síntesis de 3-(4-(1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il)-fenil)-2H-pirrol-1-ona ("A31") y 3-(4-[1-(2-hidroxil-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil)-2H-pirrol-1-ona ("A32")



Bajo nitrógeno, se calienta una suspensión de 145 mg (0.50 mmol) de 3-(4-bromo-fenil)-2H-pirrol-1-ona, 177 mg (0.55 mmol) de 1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 50 mg (0.60 mmol) de hidrógeno carbonato de sodio en 1 ml de DMF y 0.5 ml de agua se calienta a 40° C. Luego se agregan 7.0 mg (0.010 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se calienta a 80° C y se agita a esta temperatura durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega exceso de agua. El precipitado resultante se filtra y se lava con agua. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para dar 3-(4-(1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il]-fenil)-2H-pirrol-1-ona como un polvo blanco; HPLC/MS 2.39 min (B), [M+H]

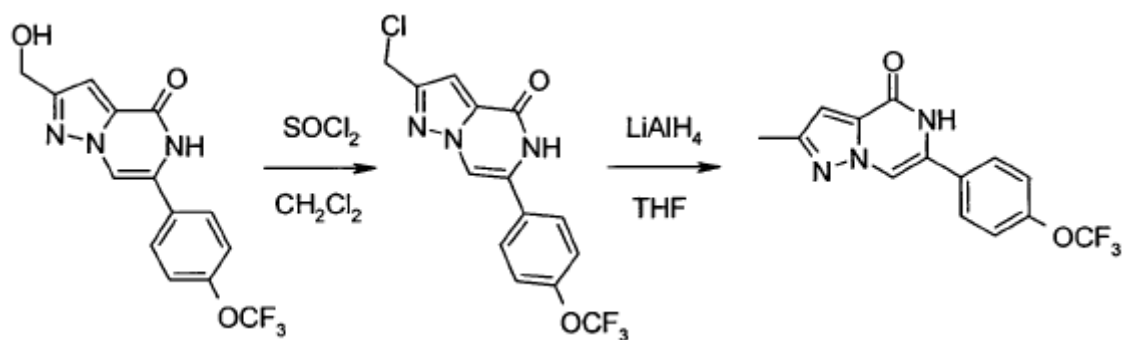
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 10.73 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 4H), 7.46 (s, 1H), 6.91 (d, J=3.9, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.55(t, J=3.3, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.97(dt, J=11.0, 5.5, 1H), 3.77(dtl J=10.7, 5.3, 1H), 3.57 (ddd, J=11.4, 8.6, 3.0, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.53 (m, 6H).

Se agregan 440 μl de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano a una solución de 150 mg (0.371 mmol) de 3-(4-(1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il]-fenil)-2H-pirrol-1-ona en 6 ml de diclorometano. La suspensión resultante se deja reposar durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se agregan agua y solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un valor de pH de 9. El diclorometano se elimina bajo vacío; el sólido se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío para dar 3-(4-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil)-2H-pirrol-1-ona como cristales blancos; HPLC/MS 1.93 min (B), [M+H] 321;

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 10.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 4H), 7.46 (dd, J=2.5, 1.5, 1H), 6.91 (dd, J=3.9, 0.8, 1H), 6.58 (dd, J=3.9, 2.5, 1H), 4.92 (t, J=5.2, 1H), 4.17 (t, J=5.6, 2H), 3.78 (q, J=5.4, 2H).

Ejemplo 10

Síntesis de 2-clorometil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A33") Y 2-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A34")



82 mg (0.252 mmol) de 2-hidroxi-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona se tratan con cloruro de tionilo en diclorometano similar al documento WO 2010/043676 (ejemplo G02) para dar 2-clorometil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona como cristales de color rosa pálido; HPLC/MS 1.91 min (C), [M+H]⁺ 344;

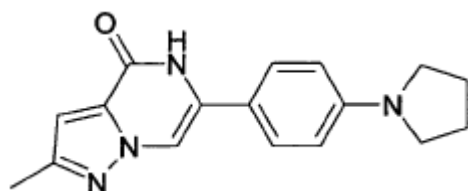
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.68 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.8, 2H), 7.49 (d, J=8.2, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.88 (s, 2H).

Una solución de 18.9 mg (0.055 mmol) de 2-clorometil-6-(4-trifluorometoxifenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona en 0.5 ml de THF se purga con nitrógeno. Se agregan 3.5 mg (0.092 mmol) de hidruro de litio y aluminio y la mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego se agregan sucesivamente 1 ml de THF, 3.5 µl de agua, 3.5 µl de solución acuosa de NaOH al 15% y 10.5 µl de agua. La suspensión resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se filtra y se lava con THF y etanol. El filtrado se evapora y se purifica mediante HPLC preparativa para dar 2-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona como cristales incoloros; HPLC/MS 2.53 min (B), [M+H]⁺ 310;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.50 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.8, 2H), 7.47 (d, J=8.3, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

De forma análoga, se preparan los siguientes compuestos

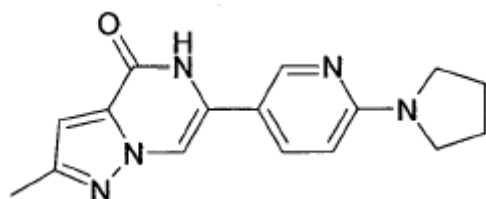
2-metil-6-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A37")



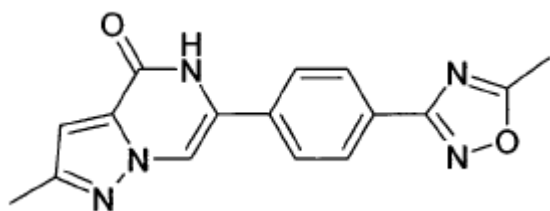
HPLC/MS 2.57 min (B), [M+H]⁺ 295;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.24 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.8, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.59 (d, J=8.9, 2H), 3.27 (t, J=6.6, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (t, J=6.6, 4H);

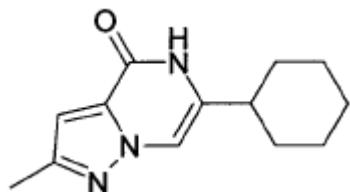
2-metil-6-(6-pirrolidin-1-il-3-piridil)-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A48")



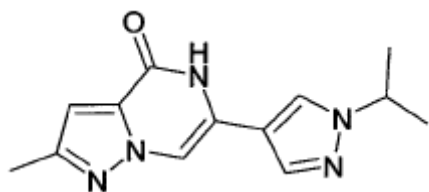
2-metil-6-[4-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-fenil]-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona ("A49")



6-ciclohexil-2-metil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona ("A50")

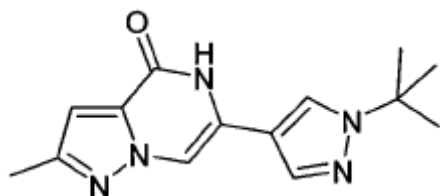


2-metil-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona ("A51")



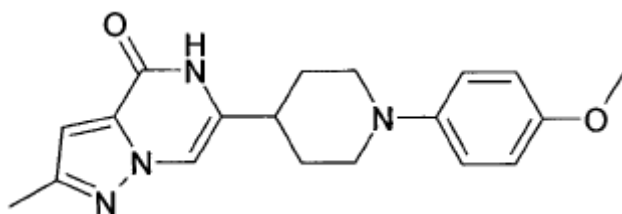
5

2-metil-6-(1-tert- butil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona ("A52")



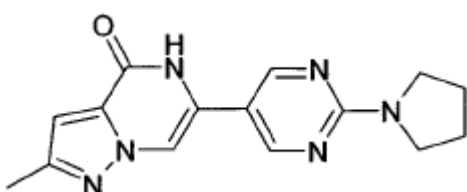
HPLC/MS 2.06 min (B), [M+H] 272;

2-metil-6-[1-(4-metoxifenil)-4-piperidil]-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona ("A53")



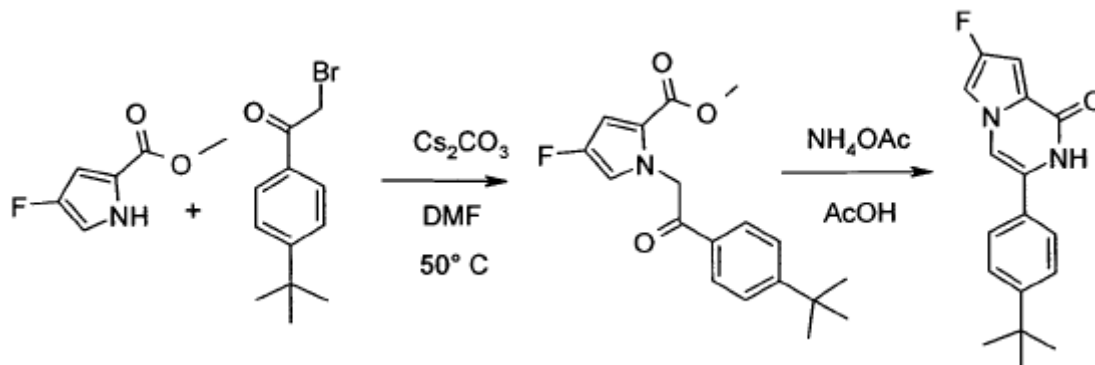
10

2-metil-6-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona ("A54")



Ejemplo 11

Síntesis de 3-(4-tert-butil-fenil)-7-fluoro-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A35")



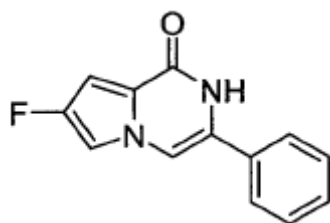
Una suspensión de 93.7 mg (0.655 mmol) de éster de metilo de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (síntesis descrita en J. Leroy et al. Tetrahedron 58, p. 6713, 2002) y 640 mg (1.96 mmol) de carbonato de cesio en 1.3 ml de DMF se calienta a 50° C bajo agitación. Se agregan 167 mg (0.655 mmol) de 2-bromo-1-(4-tert-butil-fenil)-etanona y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 50° C. La mezcla de reacción se filtra con succión y el filtrado se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar éster de metilo de ácido 1-[2-(4-tert-butil-fenil)-2-oxo-etil]-4- fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico como sólido amorfo marrón; HPLC/MS 3/26 min (B), [M+H] 318.

Una solución de 52.4 mg (0.165 mmol) de éster de metilo de ácido 1-[2-(4-tert-butil-fenil)-2-oxo-etil]-4-fluoro-1H-pirrol- 2-carboxílico y 382 mg (4.95 mmol) de acetato de amonio en 0.5 ml de ácido acético se agita durante 18 horas a 110° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se agrega exceso de agua. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca. Se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 3-(4-tert-butil-fenil)-7-fluoro- 2H-pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona como cristales marrón claro; HPLC/MS 2.88 min (B), [M+H] 285;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.97 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.5, 2H), 7.48 (m, 3H), 6.75 (d, J=1.6, 1H), 1.31 (s, 9H).

De forma análoga, se prepara el siguiente compuesto

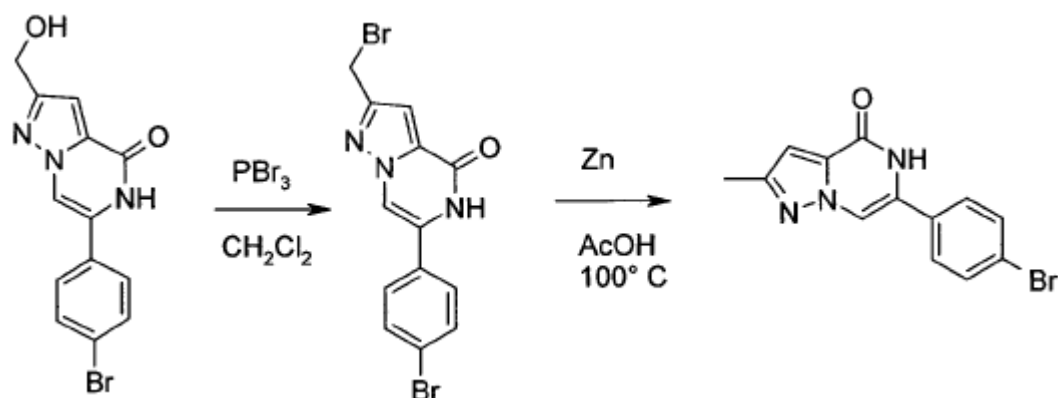
7-fluoro-3-fenil-2H-pirrólo [1,2-a]pirazin-1-ona ("A93")



HPLC/MS 2.27 min (B), [M+H] 229.

Ejemplo 12

Síntesis de 2-bromometil-6-(4-bromo-fenil)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona ("A36") y 6-(4-bromo-fenil)-2- metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A39")



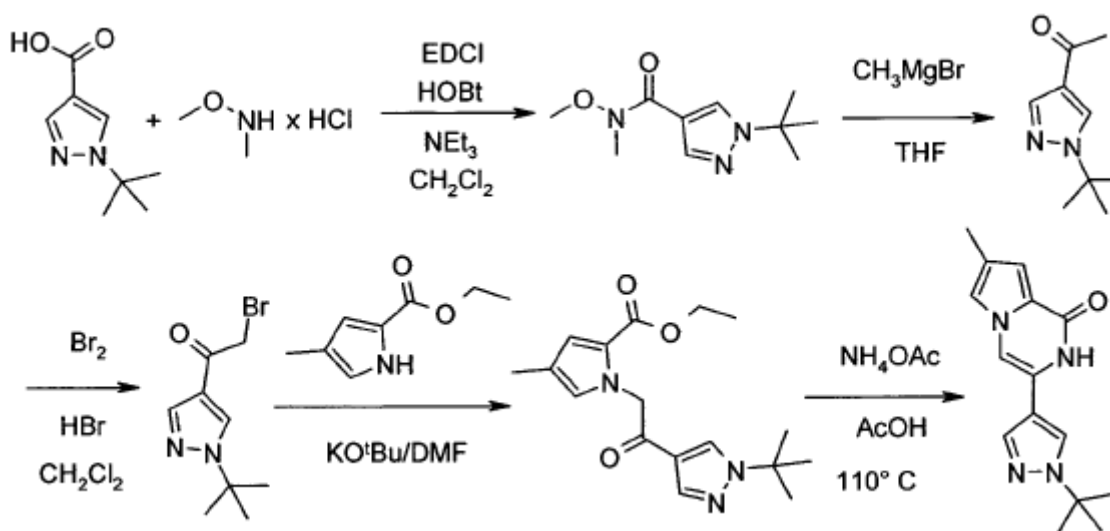
A una suspensión de 142 mg (0.445 mmol) de 6-(4-bromo-fenil)-2-hidroxi-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona en 8 ml de diclorometano se agregan 52 μ l (0.56 mmol) de tribromuro de fósforo. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. La purificación mediante HPLC preparativa (RP18 gel de sílice, eluyente agua/acetronitrilo/ácido fórmico) proporciona 2-bromometil-6-(4-bromo-fenil)-5H-pirazolo [1,5 -a]pirazin-4-ona como un sólido blancuzco; HPLC/MS 2.21 min (A), [M+H] 3 84.

A una solución de 64.4 mg (0.168 mmol) de bromometil-6-(4-bromo-fenil)-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona en 2.5 ml de ácido acético se agregan 55 mg (0.84 mmol) de zinc en polvo activado. La mezcla de reacción se agita a 100° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para proporcionar 6-(4-bromo-fenil)-2-metil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona como sólido blanco; HPLC/MS 2.00 min (A), [M+H] 304/306;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.52 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.67 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 13

Síntesis de 3-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A57")



A una suspensión de 5.00 g (29.7 mmol) de ácido 1-tert -butil-1H- pirazol-4-carboxílico y 5.80 g (59.5 mmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en 60 ml de diclorometano se agregan 12.5 g (65.4 mmol) de clorhidrato de N-(3- dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 4.42 g (32.7 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 16.5 ml (119 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se detiene con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y la mezcla se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar metoxi-metil-amida de ácido 1-terbutil-1H-pirazol-4-carboxílico como cristales incoloros; HPLC/MS 1.91 min (B), [M+H] 212.

Bajo nitrógeno, una solución de 5.87 g (27,7 mmol) de metoxi-metil-amida de ácido 1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxílico en 55 ml de THF se enfría a 0° C y se agregan 18.5 ml (55.5 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo en forma de gotas a 0° C. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre solución salina y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 1-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-etanona como sólido blanco; HPLC/MS 1.87 min (B), [M+H] 167;

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.44 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

A una solución de 1.66 g (10.0 mmol) de 1-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-etanona en 18 ml de diclorometano se agregan 5.86 µl (0.10 mmol) de una solución de ácido bromhídrico al 32% en ácido acético. Luego se agrega en forma de gotas una solución de 3.20 g (20 mmol) de bromo en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Luego se agrega hidrógeno sulfito de sodio acuoso para reducir el bromo en exceso. La mezcla de reacción se reduce en volumen bajo vacío y luego se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 2-bromo-1-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-etanona como un aceite amarillo, que cristaliza en reposo; HPLC/MS 2.28 min (B), [M+H] 245/247.

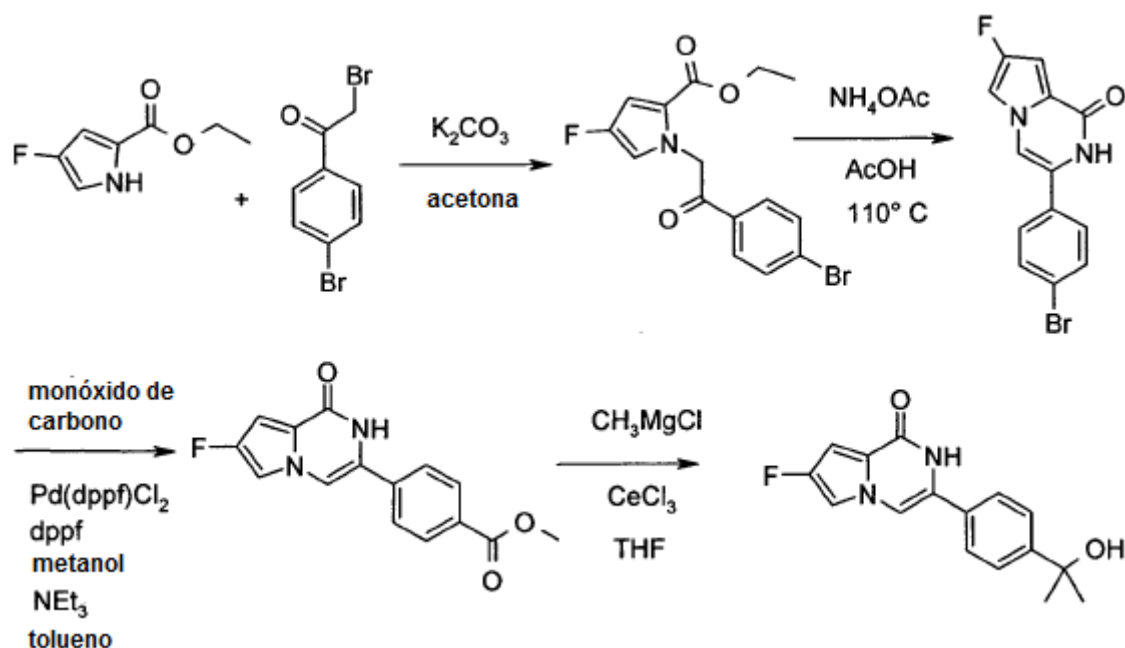
A una suspensión de 229 mg (1.50 mmol) de éster de etilo de ácido 4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico en 3.7 ml de DMF se agregan 185 mg (1.65 mmol) de tert-butoxido de potasio en porciones bajo nitrógeno. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se enfría a 0° C. Luego se agregan 367 mg (1.50 mmol) de 2-bromo-1-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-etanona. La mezcla se agita durante 1 hora a 0° C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo para obtener éster de etilo de ácido 1-[2-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico como un aceite amarillo; HPLC/MS 2.82 min (B), [M+H] 318.

Una solución de 375 mg (1.18 mmol) de éster de etilo de ácido 1-[2-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y 4.89 g (63.5 mmol) de acetato de amonio en 4.15 ml de ácido acético se agita durante 28 horas a 110° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se agrega exceso de agua. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca. Se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 3-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona como sólido amarillo claro; HPLC/MS 2.27 min (B), [M+H] 271;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 6.67 (dt, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

Ejemplo 14

Síntesis de 3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("A58") y 7-fluoro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("A59")



A una solución de 15.7 g (100 mmol) de éster de etilo de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico y 27.8 g (100 mmol) de 2,4'-dibromoacetofenona en 150 ml de acetona se agregan 16.6 g (120 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión resultante se agita a 35° C durante 3 días. La mezcla de reacción se agrega a 600 ml de agua bajo agitación. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío para proporcionar éster de etilo de ácido 1-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico como sólido amarillo claro; HPLC/MS 3.14 (B), [M+H] 354/356;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13(dd, J=3.3, 2.2 Hz, 1H), 6.72(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.82(s, 2H), 4.08 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.14(t, J=7.1 Hz, 3H).

Una suspensión de 27.4 g (77.3 mmol) de éster de etilo de ácido 1-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico y 140 g (1.82 mol) de acetato de amonio en 150 ml de ácido acético se calienta a 110° C y la solución resultante se agita durante 18 horas a 110° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se agrega a 1.5 l de agua bajo agitación. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío. Se toma en acetato de isopropilo, se calienta a reflujo y se filtra en caliente. El residuo se lava con acetato de isopropilo y se seca bajo vacío para proporcionar 3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona como cristales grises; HPLC/MS 1.83 min (A), [M+H] 307/309;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.07 (s, 1 H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.47 (dd, J= 3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J= 1.9, 0.6 Hz, 1 H).

En un autoclave, una suspensión de 20.4 g (66.5 mmol) de 3-(4-bromo-fenil)-2H-pirrol[1, 2-a]pirazin-1-ona y 15.1 ml (110 mmol) de trietilamina en 240 ml de metanol y 240 ml de tolueno se purga con nitrógeno. Se agregan 1.69 g (2.07 mmol) de (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)dichloropaldio (II) y 1.53 g (2.76 mmol) de 1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno bajo nitrógeno. Luego el autoclave se llena con 4.5 bar de monóxido de carbono y se calienta a 100° C. El autoclave se mantiene a esta temperatura durante 16 horas con una presión de monóxido de carbono de 6.2 - 4.2 bar. El autoclave se lleva a presión atmosférica. Los sólidos se filtran; el residuo se lava con metanol y 2- propanol y se seca bajo vacío para dar éster de metilo de ácido 4-(7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2- a]pirazin-3-il)-benzoico en forma de polvo rosado claro; HPLC/MS 2.32 min (B), [M+H] 287;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.14 (s, 1 H), 8.02 (d, m, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

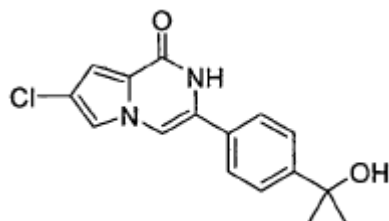
A una suspensión de 5.73 g (20.0 mmol) de éster de metilo de ácido 4-(7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidropirrol[1, 2-a]pirazin-3-il)-benzoico en 85 ml de THF se agregan 5.42 g (22.0 mmol) de cloruro de cerio (III) y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego se agregan 30.5 ml (84.0 mmol) de una solución al de cloruro de metilmagnesio 20% en THF en forma de gotas y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre THF y solución salina y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con

metanol/diclorometano como eluyente para dar 7-fluoro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrólo [1, 2- a]pirazin-1-ona como polvo de color crema; HPLC/MS 2.15 min (B), [M+H] 287;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, J= 3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J =1.7Hz, 1H), 5.06(s, 1H), 1.45(s, 6H).

5 Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

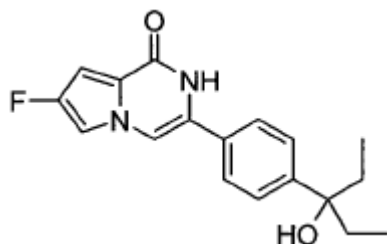
7-cloro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A60")



HPLC/MS 1.81 (C), [M+H] 303;

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.00 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 3H), 7.56 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.94 (dd, J= 1.8, 0.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 1.46 (s, 6H);

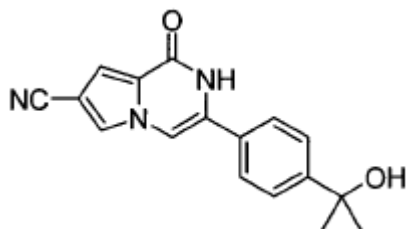
3-[4-(1-etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-7-fluoro-2H- pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A61")



HPLC/MS 2.47 (B), [M+H] 315;

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.95 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 6.75(d, J= 1.9Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 1.73 (m, 4H), 0.66 (t, J = 7.3 Hz, 6H);

3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro- pirrólo [1, 2-a]pirazin-7-carbonitrilo ("A62")

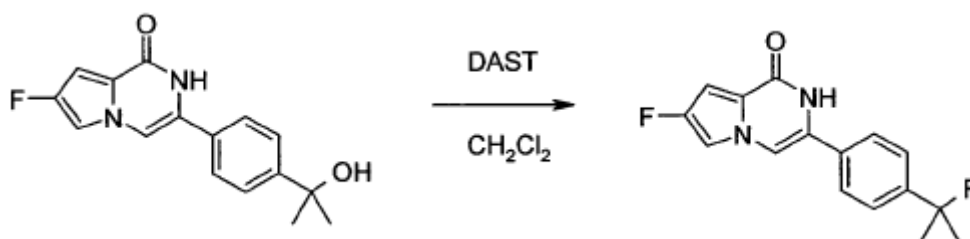


HPLC/MS 1.70 (A), [M+H] 294;

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.15 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 -7.53 (m, 4H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 1.45 (s, 6H).

Ejemplo 15

Síntesis de 7-fluoro-3-[4-(1-fluoro-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrólo [1,2-a]pirazin-1-ona ("A63")



Una suspensión de 57.3 mg (0.20 mmol) de 7-fluoro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrólo [1,2- a]pirazin-1-ona en 0.5 ml de diclorometano se enfría a -78°C . Luego se agregan 105 μl (0.80 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se trata con agua y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Los sólidos se filtran y se someten a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 7-fluoro-3-[4-(1-fluoro- 1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrólo [1,2-a]pirazin-1-ona como un polvo blanco; HPLC/MS 2.60 min (B), $[\text{M}+\text{H}]$ 289;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 11.01 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 3H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 22.2$ Hz, 6H).

Ejemplo 16

Síntesis de 6-(4-tert-butil-fenil)-2-fluorometil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin- 4-ona ("A64")

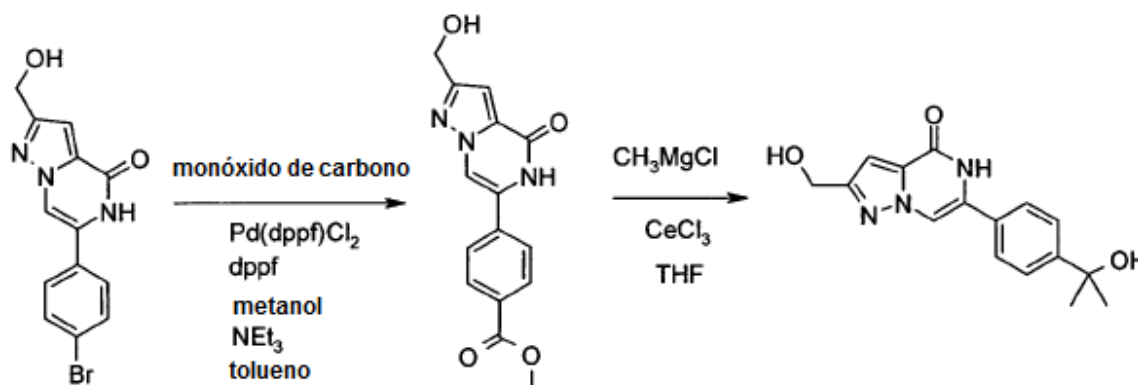


Una suspensión de 149 mg (0.50 mmol) de 6-(4-tert- butil-fenil)-2-hidroximetil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona en 1.25 ml de diclorometano se enfría a -78°C . Luego se agregan 264 μl (2.00 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se trata con agua y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Los sólidos se filtran y se se someten a cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 6-(4-tert-butil-fenil)-2- fluorometil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona como un polvo blanco; HPLC/MS 2.80 min (B), $[\text{M}+\text{H}]$ 300;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.57 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.55-7.46(m, 2H), 7.15(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J=48.1$ Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 17

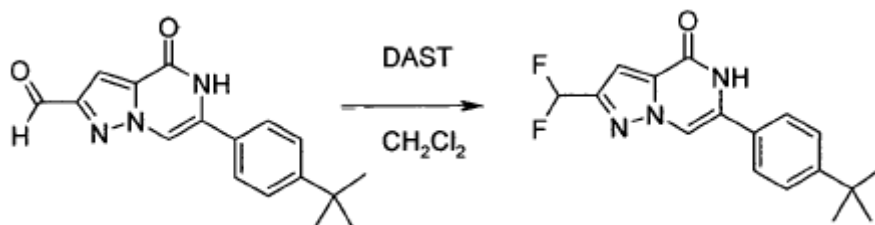
Síntesis de 2-hidroximetil-6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona ("A65")



HPLC/MS 1.38 min (C), [M+H] 300.

Ejemplo 18

Síntesis de 6-(4-terc-butil-fenil)-2-difluorometil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A66")

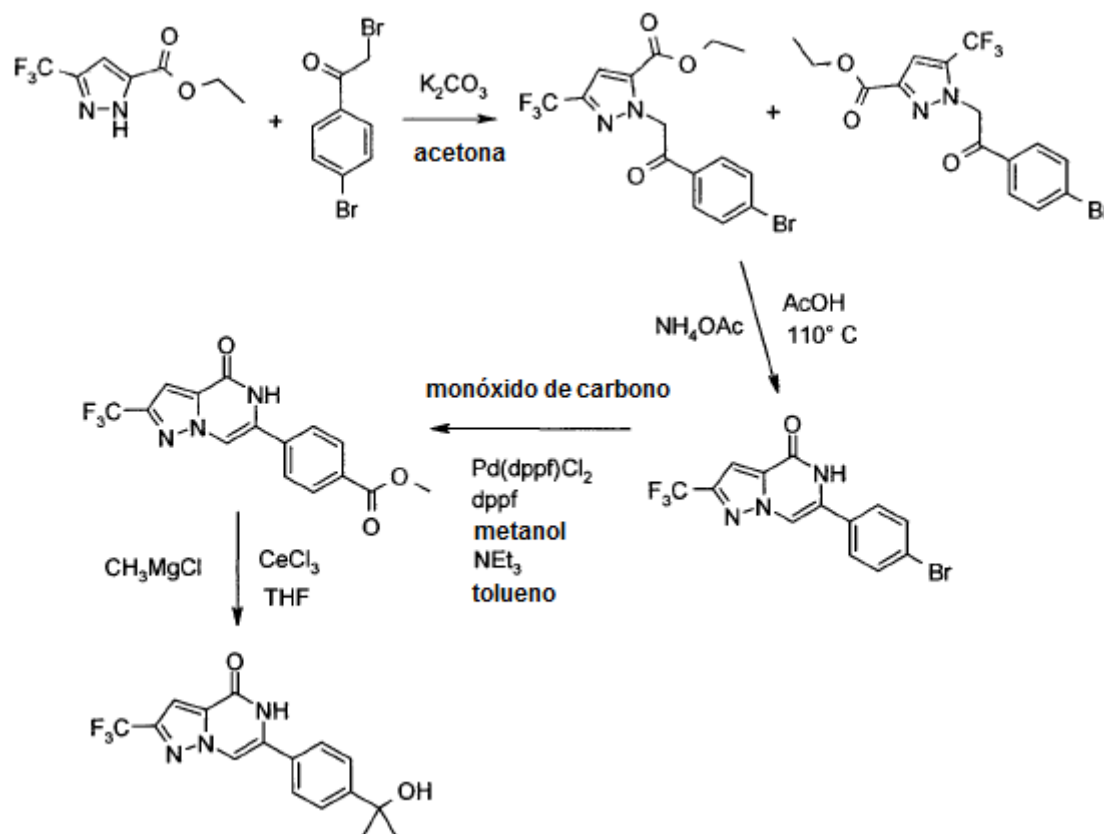


- 5 Una suspensión de 148 mg (0.50 mmol) de 6-(4-terbutil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2- carbaldehído en 1.25 ml de diclorometano se enfría a -78° C. Luego se agregan 264 μ l (2.00 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se trata con agua y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Los sólidos se filtran y se trituran con éter tert -butil metilo para proporcionar 6-(4-terc-butil-fenil)-2- difluorometil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona como polvo de color beis; HPLC/MS 2.95 min (B), [M+H] 318;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.79 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (t, J= 54.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 1 H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 19

- 15 Síntesis de 6-(4-bromo-fenil)-2-trifluorometil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A67"), éster de metilo de ácido 4-(4-oxo-2-trifluorometil-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-benzoico ("A68") y 6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2-trifluorometil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("A69")



A una solución de 1.93 g (9,27 mmol) de éster de etilo de ácido 5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico y 2.58 g (9.27 mmol) de 2-bromo-1-(4-bromo-fenil)-etanona en 13 ml de acetona se agregan 1.54 g (11.1 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta secado y el residuo se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar una mezcla de dos isómeros en forma de resina marrón, que se utiliza como tal en la siguiente etapa. Isómero A: éster de etilo de ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-5- trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico; HPLC/MS 3.30 min (B), [M+H] 405/407;

Isómero B: éster de etilo de ácido 1-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-5-trifluorometil-1H-pirazol-3- carboxílico; HPLC/MS 3.16 min (B), [M+H] 405/407;

relación isomérica: A: B = 89: 11.

El producto crudo obtenido en la etapa previa se disuelve en 32 ml de ácido acético glacial, se agregan 13.6 g (176 mmol) de acetato de amonio y la suspensión resultante se agita durante 18 horas a 110° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se agrega exceso de agua. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío para proporcionar 6-(4-bromo-fenil)-2- trifluorometil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona como un polvo marrón claro; HPLC/MS 2.37 min (C), [M+H] 358/360;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.92 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.71 (s, 4H), 7.54 (t, J = 0.8 Hz, 1 H).

En un autoclave, se purga una suspensión de 358 mg (1.00 mmol) de 6-(4-bromo-fenil)-2-trifluorometil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona y 210 µl (1.5 mmol) de trietilamina en 7 ml de metanol y 7 ml de tolueno con nitrógeno. Se agregan 25 mg (0.03 mmol) de (1,1'- bis (difenilfosfino)-ferroceno) dicloropaldio (II) y 22 mg (0.04 mmol) de 1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno bajo nitrógeno. Luego el autoclave se llena con 2 bar de monóxido de carbono y se calienta a 100° C. El autoclave se mantiene a esta temperatura durante 18 horas con una presión máxima de monóxido de carbono de 4-2 bar. El autoclave se lleva a presión atmosférica. Los sólidos se filtran; el residuo se lava con metanol y se seca bajo vacío para proporcionar éster de metilo de ácido 4-(4-oxo-2- trifluorometil-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-benzoico en forma de un polvo rojo fino; HPLC/MS 2.20 min (C), [M+H] 338;

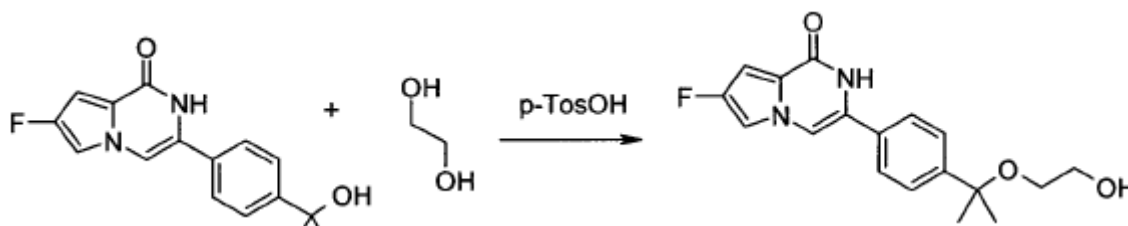
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11 -99 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.55 (s, 1 H), 3.89 (s, 3H).

A una suspensión de 223 mg (0.66 mmol) de éster de metilo de ácido 4-(4-oxo-2-trifluorometil-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-benzoico en 2.8 ml de THF se agregan 178 mg (0.72 mmol) de cloruro de cerio (III). La mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego se agregan 1.31 ml (3.60 mmol) de una solución de cloruro de metilmagnesio al 20% en THF en forma de gotas y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre THF y solución salina y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2-trifluorometil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona como un polvo amarillo claro; HPLC/MS 2.46 min (B), [M+H] 338;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.84 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58(d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 5.11 (s, 1H), 1.46(s, 6H).

Ejemplo 20

Síntesis de 7-fluoro-3-(4-[1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil)-2H-pirrol-1-ona [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A70")



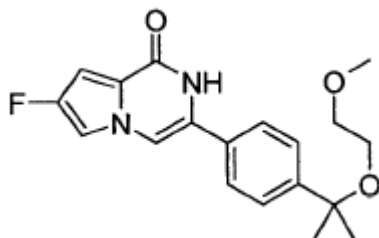
A una suspensión de 28.6 mg (0.10 mmol) de 7-fluoro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrol-1-ona [1, 2-a]pirazin-1-ona en 0.45 ml de etano-1,2-diol se agregan 1.7 mg (0.01 mmol) de monohidrato de ácido tolueno-4-sulfónico. La mezcla de reacción se agita durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar

7-fluoro-3-[4-[1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil]-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona como un polvo blanco; HPLC/MS 2.17 min (B), [M+H] 331;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.99 (s, 1 H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H).

El siguiente compuesto se prepara de forma análoga:

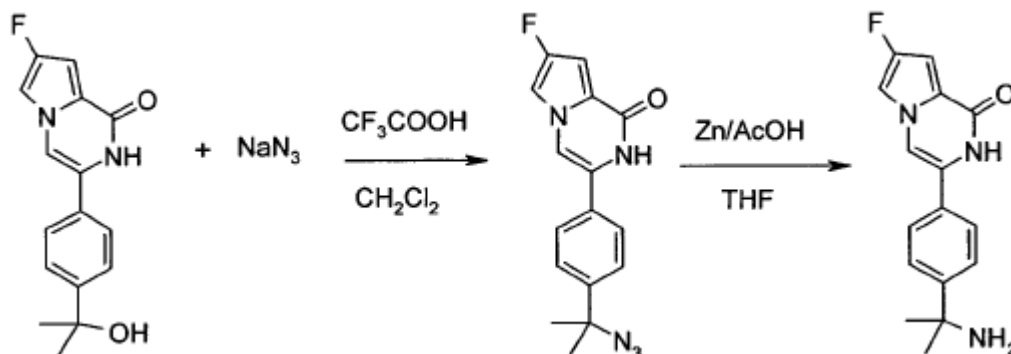
7-fluoro-3-[4-[1-(2-metoxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil]-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A71")



HPLC/MS 2.47 min (B), [M+H] 345.

10 Ejemplo 21

Síntesis de 3-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-7-fluoro-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A72")



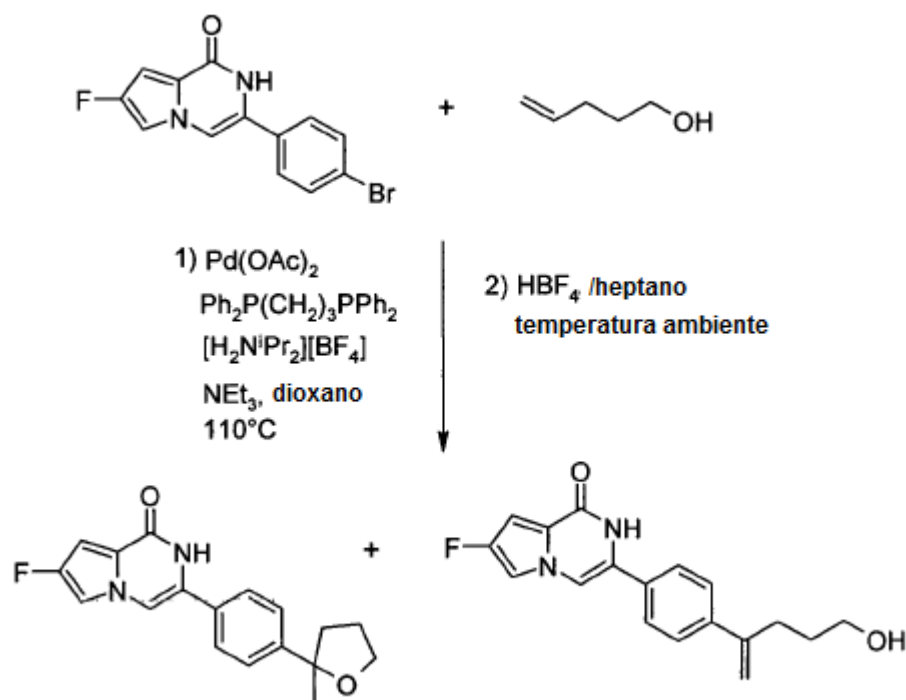
A una suspensión de 143 mg (0.5 mmol) de 7-fluoro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona y 71.5 mg (1.1 mmol) de azida de sodio en 1 ml de diclorometano se agrega en forma de gotas con enfriamiento externo con hielo una solución de 316 µl (4.1 mmol) de ácido trifluoroacético en 0.6 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 0° C. Se agregan hielo y amoníaco acuoso al 25% para obtener una mezcla bifásica con un pH de 11. Luego se agrega una mezcla 1: 1 de ciclohexano/acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para proporcionar 3-[4-(1-azido-1-metil-etil)-fenil]-7-fluoro-2H-pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona como polvo de color beis; HPLC/MS 2.29 min (A), [M+H] 312.

A una suspensión de 103 mg (0.33 mmol) de 3-[4-(1-azido-1-metil-etil)-fenil]-7-fluoro-2H-pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona y 90 mg (1.38 mmol) de zinc en polvo en 2 ml de THF se agregan 175 ml (3.1 mmol) de ácido acético y la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión se detiene con THF/diclorometano/acetato de etilo. La mezcla se filtra con succión y el residuo se lava con metanol. El filtrado se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de formiato de 3-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-7-fluoro-2H-pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona como sólido blanco; HPLC/MS 1.57 min (B), [M+H] 268;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.35 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 6H), 7.48 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.57 (pico amplio), 1.52 (s, 6H).

Ejemplo 22

Síntesis de 7-fluoro-3-[4-(2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-fenil]-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A73") y 7-fluoro-3-[4-(4-hidroxi-1-metileno-butil)-fenil]-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A74")



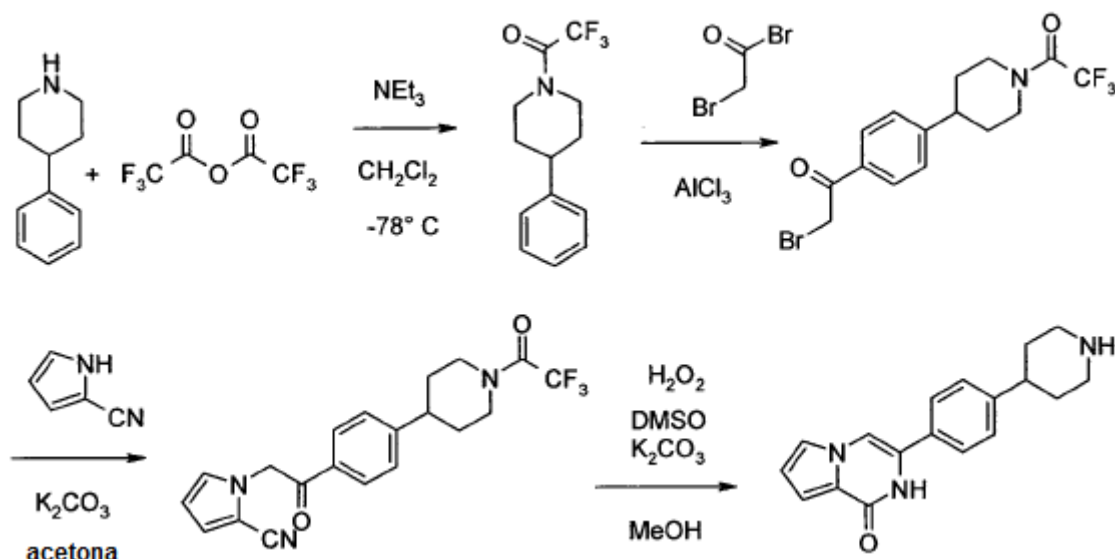
3-(4-Bromo-fenil)-7-fluoro-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona (154 mg, 0.50 mmol), acetato de paladio (II) (5.6 mg, 0.03 mmol), 1,3-bis-(difenilfosfino)-propano (21.3 mg, 0.05 mmol), 4-penten-1-ol (51.7 mg, 0.60 mmol) y tetrafluoroborato de diisopropilamonio (142 mg, 0.75 mmol) se pesan en un frasco de reacción. Se agrega 1,4-dioxano (1 ml) y el frasco de reacción se purga con nitrógeno. La suspensión resultante se agita durante 1 minuto y se agrega trietilamina (208 μl , 1.50 mmol) y el frasco de reacción se purga con nitrógeno y se cierra. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 110°C . La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agregan n-heptano (1.5 ml) y ácido tetrafluorobórico (0.21 ml, solución de éter de dietilo al 54%, 1.5 mmol) y la mezcla bifásica resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agrega trietilamina (69 μl , 0.5 mmol) y la mezcla de reacción luego se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar dos productos:

7-fluoro-3-[4-(2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona; sólido blanco; HPLC/MS 2.52 (B), $[\text{M}+\text{H}]$ 313; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 10.97 (s, 1 H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.83 (td, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 2.17- 1.90 (m, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 3H);

7-fluoro-3-[4-(4-hidroxi-1-metileno-butil)-fenil]-2H-pirrol [1,2-a]pirazi-1-ona (contiene algo del isómero 7- fluoro-3-[4-((E)-4-hidroxi-1-metil-but-1-enil)-fenil]-2H-pirrol [1,2-a]pirazin-1-ona); HPLC/MS 2.32 (B), $[\text{M}+\text{H}]$ 313; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 10.98 (s, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 3H), 7.53 -7.43 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 6.45 -6.39 (m, 2H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.45(td, J =6.4,5.0 Hz,2H),2.29-2.19(m, 2H), 1.66-1.54(m, 2H).

Ejemplo 23

Síntesis de 3-(4-piperidin-4-il-fenil)-2H-pirrol[1,2- a]pirazin-1-ona ("A75")



4-Fenil-piperidina (4.0 g; 24.81 mmol) se disuelve en diclorometano (50 ml), se agrega trietilamina (3.44 mL; 24,8 mmol) y la solución se enfría a -78°C . A esta temperatura, se agrega anhídrido trifluoroacético (3.45 ml; 24.81 mmol) en forma de gotas durante 2 minutos. La reacción se deja bajo agitación a -78°C durante 10 min y luego se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se extrae con agua (2 veces). La capa orgánica se lava una vez con solución saturada de NaHCO_3 , agua (tres veces), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra por succión y se evapora hasta secado. El producto crudo 2,2,2-trifluoro-1-(4-fenil-piperidin-1-il)-etanona, un aceite claro amarillo, se utiliza sin purificación adicional.

Para la reacción, se lava un matraz de fondo redondo de 3 cuellos con acetona, se calienta y se enfría en un desecador. Se pesa cloruro de aluminio (6.38 g; 47.83 mmol) en este matraz, se agrega diclorometano seco (30 ml) y bajo argón se agrega bromuro de bromoacetilo (2.60 ml; 29.9 mmol), disuelto en diclorometano seco (20 ml), en forma de gotas a $0-5^{\circ}\text{C}$. 2,2,2-trifluoro-1-(4-fenil-piperidin-1-il)-etanona (6.24 g; 23.92 mmol) se disuelve en 10 ml de diclorometano (seco) y se agrega en forma de gotas a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura entre $0-5^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agita a $0-5^{\circ}\text{C}$ durante 1.5 h, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en hielo (200 g) y se extrae con diclorometano (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaHCO_3 , agua y solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran por succión y se evaporan hasta secado. El aceite crudo se purifica mediante cromatografía flash para dar 1-(4-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-piperidin-1-il)-2,2,2-trifluoroetanona como aceite incoloro.

1H-Pirrol-2-carbonitrilo (0.84 ml; 9.42 mmol) y 1-[4-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-piperidin-1-il]-2,2,2-trifluoroetanona (2.74 g; 7.25 mmol) se disuelven en acetona (25 ml). A esta solución marrón clara, se agrega carbonato de potasio (2 g; 14.49 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtra por succión y se lava con acetona. El filtrado se evapora hasta secado. El residuo se purifica mediante cromatografía flash para proporcionar 1-(2-oxo-2-[4-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-il]-fenil]-etil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo en forma de cristales blancuzcos pálidos.

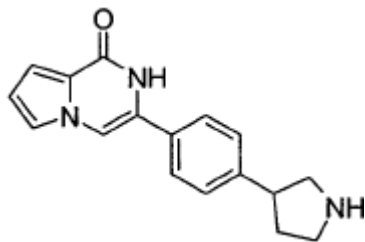
1-(2-oxo-2-[4-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-il]-fenil]-etil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1.40 g; 3.60 mmol) se suspende en metanol (10 ml). Se agregan carbonato de potasio (2.49 g; 17.98 mmol), dimetilsulfóxido seco (0.77 ml; 10.79 mmol) y peróxido de hidrógeno (1.10 ml; 10.79 mmol) (precaución: reacción exotérmica fuerte después de adición de peróxido de hidrógeno). La suspensión amarilla se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua, el precipitado se filtra por succión, se lava con agua y se seca bajo vacío a 50°C . El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash. Las fracciones combinadas se evaporan hasta secado. El residuo se tritura con éter de dietilo, se filtra por succión y se seca bajo vacío a 50°C para proporcionar 3-(4-piperidin-4-il-fenil)-2H-pirrol-1-ona como un sólido blancuzco;

HPLC/MS 1.27 min (A), $[\text{M}+\text{H}]$ 294;

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 10.47 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46- 7.42 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.66-2.46 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.52 (qd, $J = 12.2$ Hz, 3.9, 2H).

El siguiente compuesto se sintetiza de forma análoga:

3-(4-pirrolidin-3-il-fenil)-2H-pirrolo[1,2 -a]pirazin-1-ona ("A76")

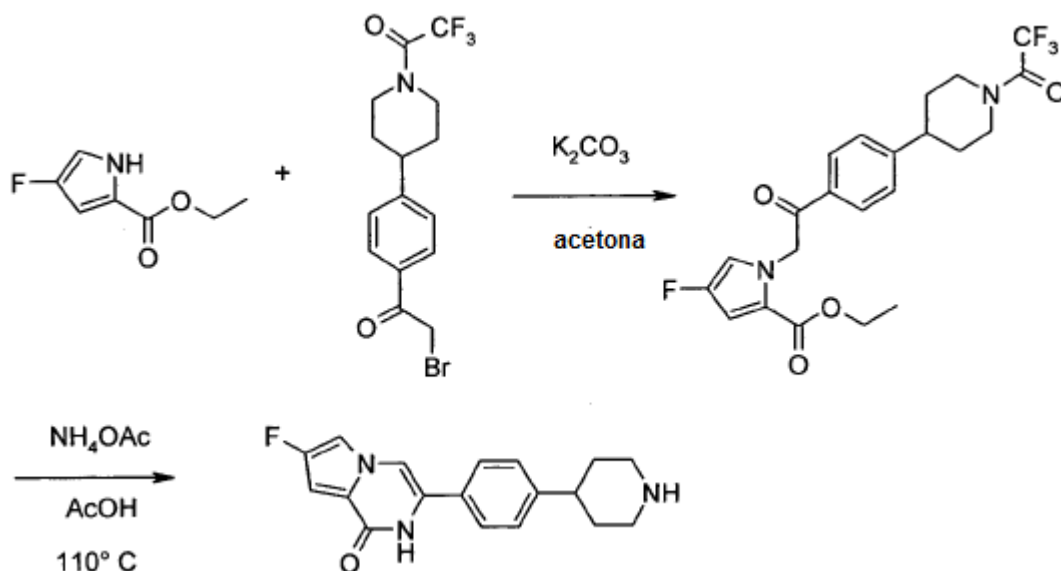


sólido amarillo pálido; HPLC/MS 1.25 min (A), [M+H] 280;

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.44(m, 1H), 7.38-7.34(m, 2H), 6.92-6.89(m, 1H), 6.57 (dd, J=4.0 Hz, 2.5, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.69 (dd, J=10.0 Hz, 7.6, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.77- 1.68 (m, 1H).

Ejemplo 24

Síntesis de 7-fluoro-3-(4-piperidin-4-il-fenil)-2H-pirrolo [1,2 -a]pirazin-1-ona ("A77")



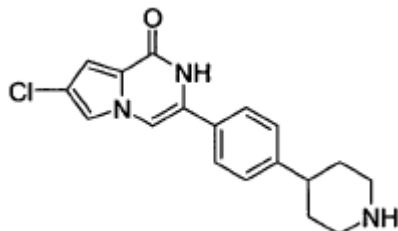
10 Éster de etilo de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2- carboxílico (1.07 g; 6.83 mmol) y 1-(4-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-piperidin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (2.00 g; 5.26 mmol) se disuelven en acetona (20 ml). A esta solución marrón clara, se
 15 agrega carbonato de potasio (1.45 g; 10.51 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con acetona, se filtra por succión y se lava con acetona. El filtrado se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash para proporcionar éster de etilo de ácido 4- fluoro-1-(2-oxo-2-{4-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4- il]-fenil)-etil}-1H-pirrol-2-carboxílico como un sólido
 20 blancuzco; HPLC/MS 2.67 min (A), [M+H] 455.

El éster de etilo de ácido 4-fluoro-1-(2-oxo-2-{4-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-il]-fenil)-etil}-1H- pirrol-2-
 25 carboxílico (1.57 g; 3.42 mmol) se disuelve en ácido acético (10 ml) y se agrega acetato de amonio (5.80 g; 75.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a 110° C durante la noche. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se vierte en agua fría (250 ml) y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se descartan. La capa acuosa se hace básica con NaOH 2 N (pH 11). Se forma un precipitado. El sólido se filtra por succión, se lava con agua y una pequeña cantidad de acetato de etilo. Luego el sólido se disuelve en 150 ml de acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra por succión y se evapora hasta secado. El residuo se tritura con éter de dietilo, se filtra y se seca bajo vacío a 50° C (durante la noche). El filtrado acuoso se extrae 3 veces con acetato de etilo/MeOH (5%). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄ e filtran y se evaporan hasta secado. El residuo se tritura con éter de dietilo, se filtra por succión y se seca bajo vacío para proporcionar 7-fluoro- 3-(4-piperidin-4-il-fenil)-2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona como un sólido de color beis; HPLC/MS 1.37 min (A), [M+H] 312;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.51 (qd, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 2H).

El siguiente compuesto se sintetiza de forma análoga

7-cloro-3-(4-piperidin-4-il-fenil)-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("A78")



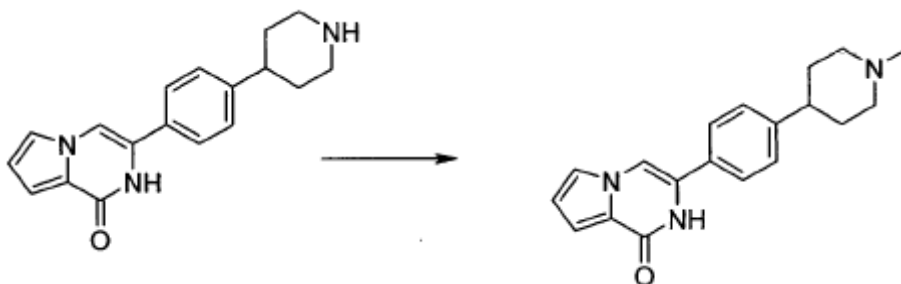
5

sólido de color beis; HPLC/MS 1.43 min (A), $[M+H]^+$ 328;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.63 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.03 (dt, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.52 (qd, $J = 12.3$ Hz, 3.9, 2H).

Ejemplo 25

10 Síntesis de 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("A79")



15

3-(4-Piperidin-4-il-fenil)-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona (50.0 mg; 0.17 mmol) se disuelve en acetonitrilo (1.5 mL), se agrega solución acuosa de formaldehído al 35% (67.0 μL ; 0.84 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 5 min. Se agrega cianoborohidruro de sodio (21.2 mg; 0.34 mmol) en pequeñas porciones y la reacción se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con agua, se trata con solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan hasta secado. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones combinadas se concentran en vacío, el residuo acuoso se hace básico con solución saturada de NaHCO_3 , se trata con NaCl (sólido) y se extrae con acetato de etilo (cuatro veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran por succión y se evaporan hasta secado para proporcionar 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona como un sólido de color beis; HPLC/MS 1.28 min (A), $[M+H]^+$ 308;

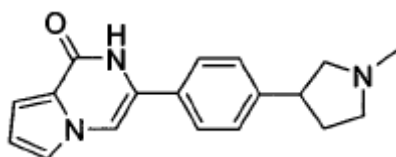
20

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.56 (dd, $J = 3.9$ Hz, 2.5, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (td, $J = 11.6$ Hz, 2.7, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 4H).

25

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

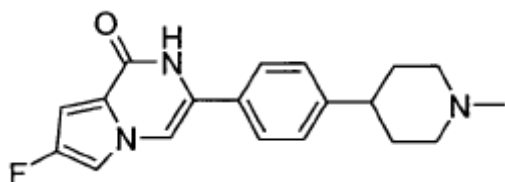
3-[4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("A80")



sólido blancuzco; HPLC/MS 1.21 min (A), [M+H]⁺ 294;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.77 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.51 (dd, J=2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 6.96 (ddd, J= 3.9, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=4.0, 2.5 Hz, 1H), 3.42 (dq, J= 9.7, 7.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J= 9.0, 7.8 Hz, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.50 (dd, J= 9.0, 6.7 Hz, 1H), 2.40-2.26 (m, 4H), 1.82 (ddt, J= 12.9, 8.4, 6.6 Hz, 1H).

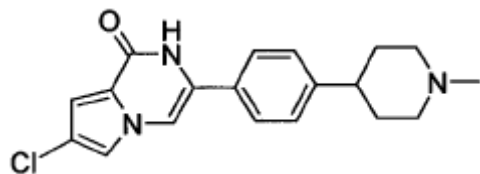
7-fluoro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A81")



sólido blanco; HPLC/MS 1.39 min (A), [M+H]⁺ 326;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.96 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (dd, J= 3.4, 1.9 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.74 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.59 (m, 4H).

7-cloro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-2H-pirrólo [1,2-a]pirazin-1-ona ("A82")

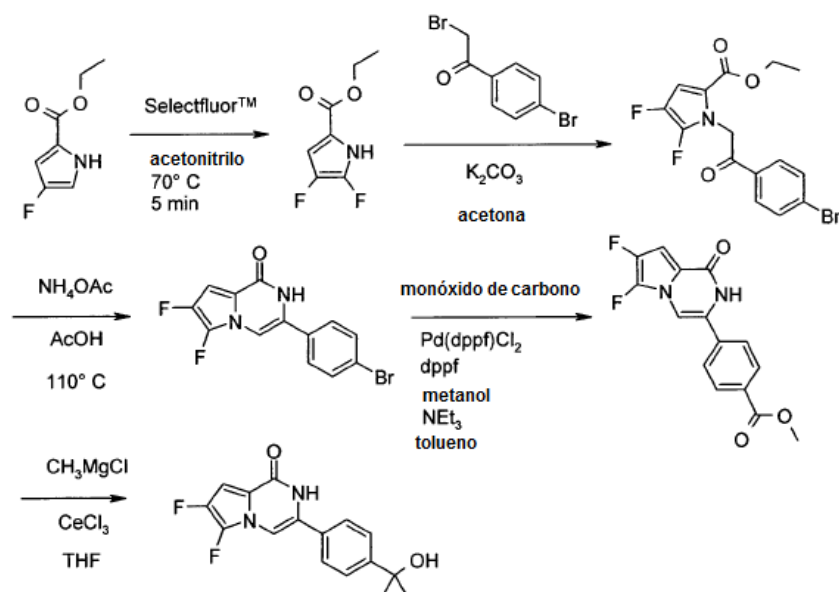


sólido blanco; HPLC/MS 1.46 min (A), [M+H]⁺ 342;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.92 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 2.87 (dt, J= 11.9, 3.1 Hz, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (td, J= 11.7, 2.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 4H).

Ejemplo 26

Síntesis de 6,7-difluoro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona ("A83")



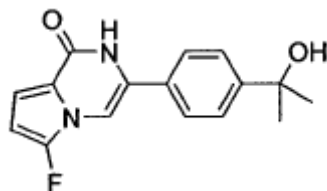
El éster de etilo de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2- carboxílico (1.57 g, 10.0 mmol) se disuelve en acetonitrilo (10 ml), se agrega bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4- fluoro-1,4-diazonia-biciclo [2,2,2]octano (Selectfluor™, 3.54 g, 10.0 mmol) y la mezcla se irradia en un sintetizador de microondas Biotage Initiator durante 5 minutos a 70° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar éster de etilo de ácido 4,5-difluoro-1H-pirrol-2-carboxílico como sólido blanco; HPLC/MS 1.78 (C), [M+H] 176; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.93(s, 1H), 6.67(d, J=4.5Hz, 1H), 4.22(q, J=7.1 Hz, 2H), 1.26(t, J=7.1 Hz, 3H).

El éster de etilo de ácido 5-fluoro-1H-pirrol-2- carboxílico se prepara de forma similar; HPLC/MS 1.68 (C), [M+H] 158;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.58 (s, 1H), 6.69(dd, J=4.9, 4.0 Hz, 1H), 5.69 (t, J=4.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H).

Las siguientes etapas se llevan a cabo de forma similar al ejemplo 14. A partir de éster de etilo de ácido 4,5- difluoro-1H-pirrol-2-carboxílico se obtiene 6,7-difluoro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona como polvo e color beis; HPLC/MS 1.70 (C), [M+H] 305; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.04 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 1.44 (s, 6H).

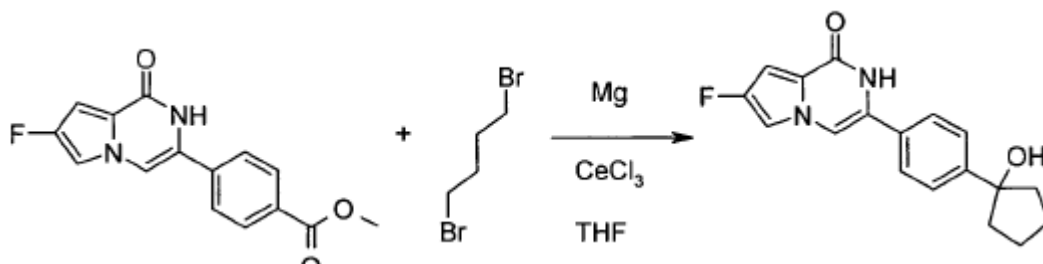
6-fluoro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrol[1, 2-a]pirazin-1-ona ("A84")



se prepara de forma similar a partir de éster de etilo de ácido 5-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico como polvo e color beis; HPLC/MS 1.63 (C), [M+H] 287; ; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.78 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.86(dd, J=5.1, 4.3Hz, 1H), 6.25(t, J=4.1 Hz, 1H), 5.08(s, 1H), 1.45(s, 6H).

Ejemplo 27

Síntesis de 7-fluoro-3-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-2H-pirrol[1, 2-a]pirazin-1-ona ("A85")

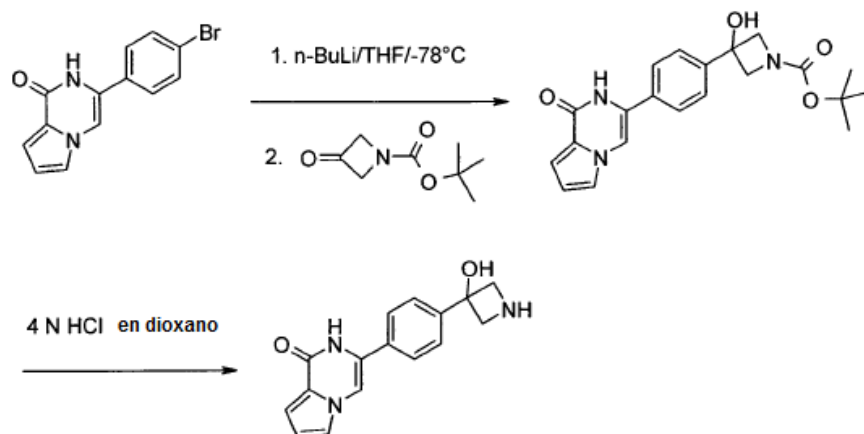


Un matraz de fondo redondo de 25 ml se purga con nitrógeno y se carga con 6.9 ml de THF seco, 134 mg (5.50 mmol) de virutas de magnesio y 49 mg (0.20 mmol) de cloruro de cerio (III). Bajo agitación, la suspensión se enfría a 0° C. Luego se agregan 378 µl (3.20 mmol) de 1,4-dibromobutano, la suspensión se deja alcanzar temperatura ambiente, se agita durante 30 minutos a esta temperatura y nuevamente se enfría a 0° C. Luego se agrega una solución de 286 mg (1.00 mmol) de éster de metilo de ácido 4-(7-fluoro-1-oxo-1,2- dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)- benzoico en 2.3 ml de THF en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0° C y durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene con solución saturada de cloruro de amonio. A una suspensión de 5.73 g (20.0 mmol) de éster de metilo de ácido 4-(7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2- a]pirazin-3-il)- benzoico en 85 ml de THF se agregan 5.42 g (22.0 mmol) y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego se agregan 30.5 ml (84.0 mmol) de una solución de cloruro de metilmagnesio al 20% en THF en forma de gotas y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 7-fluoro-3-[4-(1- hidroxi-ciclopentil)-fenil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona en forma de polvo anaranjado claro; HPLC/MS 2.37 (B), [M+H] 313; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.99 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H),

7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.5Hz,2H),7.48 (dd, J=3.4, 1.9Hz, 1H),6.75(d, J=1.8Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.80- 1.69 (m, 2H).

Ejemplo 28

Síntesis de clorhidrato de 3-[4-(3-hidroxi-azetidin-3-il)-fenil]-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A86")

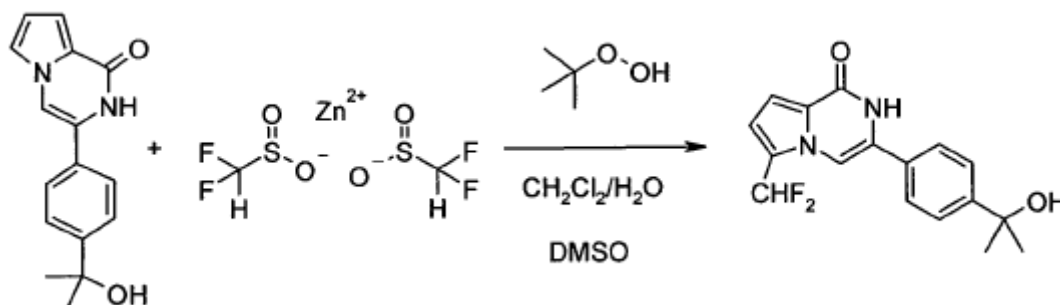


HPLC/MS 1.13 (A), [M+H] 282;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.83 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (dd, J=2.5, 1.5Hz, 1H), 6.93 (dd, J=3.9, 1.3Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.59 (dd, J= 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J= 11.7 Hz, 2H), 4.11 (d, J= 11.7 Hz, 2H).

Ejemplo 29

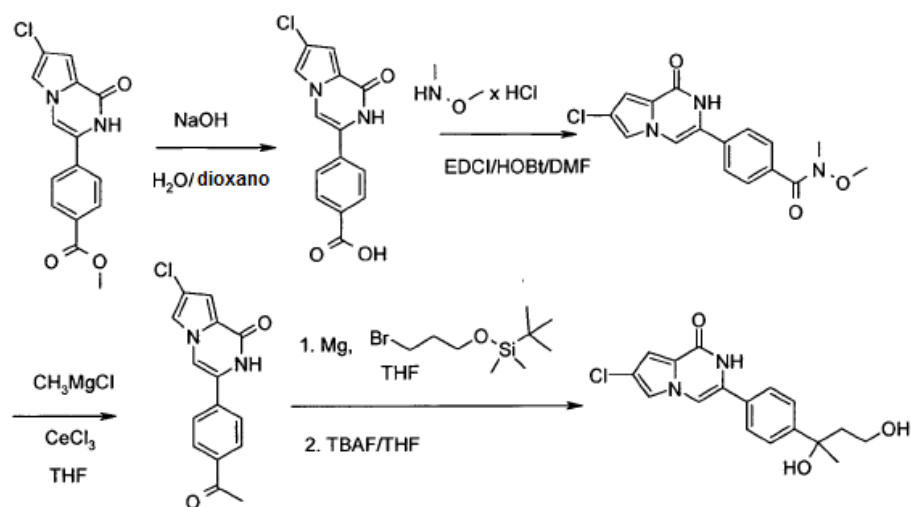
Síntesis de 3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-6-metil-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona ("A87")



La reacción se lleva a cabo de acuerdo con Y. Fujiwara et al, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1494-1497.

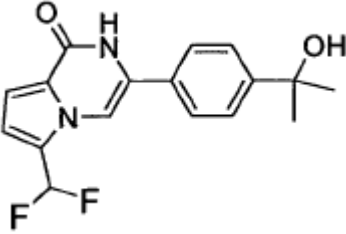
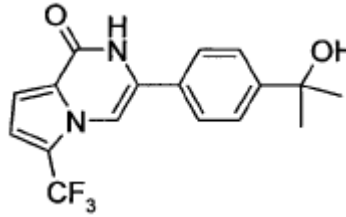
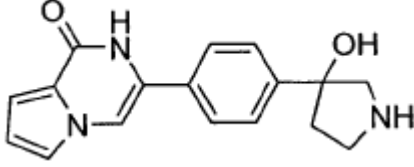
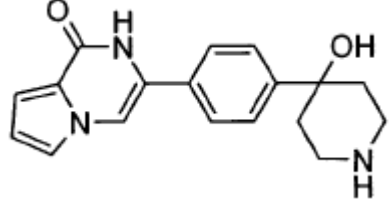
Ejemplo 30

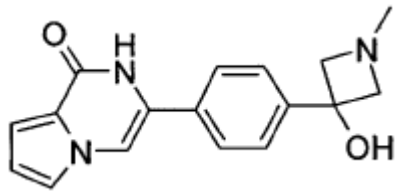
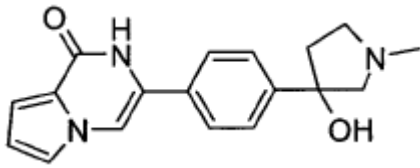
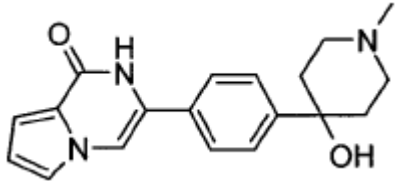
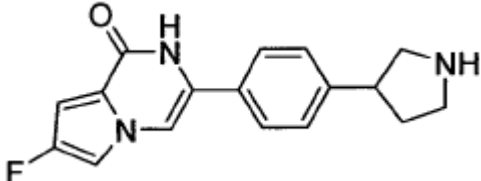
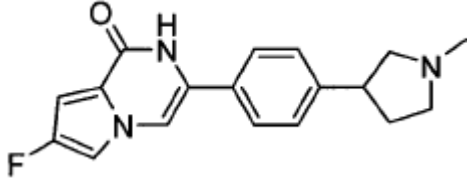
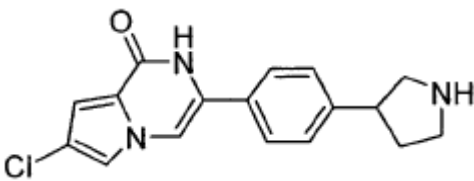
Síntesis de 7-cloro-3-[4-(1,3-dihidroxi-1-metilpropil) fenil]-2H-pirrólo [1,2-a]pirazin-1-ona ("A88")

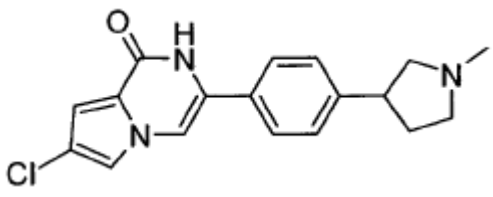
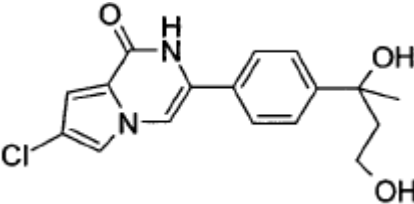
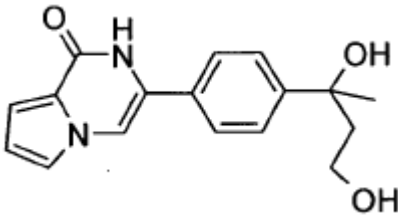
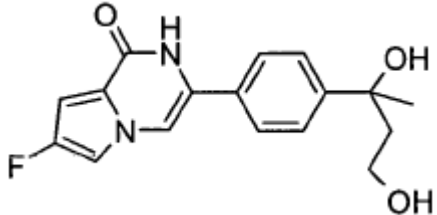
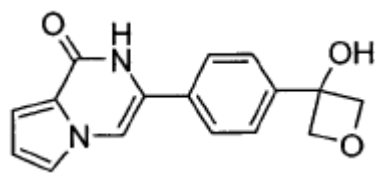


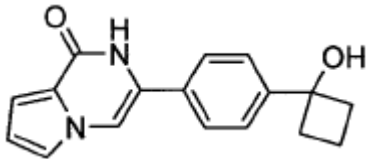
De forma análoga, se preparan los siguientes compuestos

No. de Compuesto	Nombre/estructura	Síntesis de forma análoga al ejemplo
"A94"	3-(4-bromofenil)-6-metil-2H-pirrólo [1, 2-a]pirazin-1-ona HPLC/MS 2.16 (A), [M+H] 303/305	5
"A95"	3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-6-metil-2H-pirrólo[1,2-a]pirazin-1-ona HPLC/MS 1.80 (A), [M+H] 283 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.64 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.85 (d, J=3.8, 1H), 6.37 - 6.34 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)	7

"A96"	6-(difluorometil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil) fenil]-2H-pirrolo [1,2- a]pirazin-1-ona 	29
"A97"	6-(trifluorometil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil) fenil]-2H-pirrolo [1,2- a]pirazin-1-ona 	29
"A98"	3-[4-(3-hidroxipirrolidin-3-il) fenil]-2H-pirrolo [1,2- a]pirazin-1-ona  HPLC/MS 1.17 (A), [M+H] 296 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.77 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J= 3.9, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.53 - 3.29 (m, 4H), 2.28 (dtd, J = 24.9, 13.0, 8.4 Hz, 2H)	28
"A99"	(3-[4-(4-hidroxi-4-piperidil) fenil]-2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona  HPLC/MS 1.19 (A), [M+H] 310 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.75 (s, 1H), 9.31 - 8.49 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.58 (dd, J=4.0, 2.5, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.25-3.16 (m, 4H), 2.29-2.21 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H)	28

"A100"	(3-[4-(3-idroxi-4-1-metil-azetidina) fenil]-2H-pirrololo [1,2-a]pirazin-1-ona		25
"A101"	3-[4-(3-idroxi-1-metil-pirrolidin) fenil]-2H-pirrololo [1,2-a]pirazin-1-ona		25
"A102"	3-[4-(4-idroxi-1-metil-4-piperidinil) fenil]-2H-pirrololo [1,2-a]pirazin-1-ona		25
"A103"	7-fluoro-3-(4-pirrolidin-3-il) fenil]-2H-pirrololo [1,2-a]pirazin-1-ona		25
"A104"	7-fluoro-3-[4-(1-metilpirrolidin-3-il) fenil]-2H-pirrololo [1,2-a]pirazin-1-ona		25
"A105"	7-cloro-3-[4-(pirrolidin-3-ilfenil]-2H-pirrololo [1, 2-a]pirazin-1-ona		24

"A106"	7-cloro-3-[4-(metilopirrolidin-3-il)fenil]-2H-pirrololo [1, 2-a]pirazin-1-ona		25
"A107"	7-cloro-3-[4-(1,3-dihidroxi-1-metil-propil)fenil]-2H-pirrololo [1, 2-a]pirazin-1-ona		30
"A108"	3-[4-(1,3-dihidroxi-1-metil-propil)fenil]-2H-pirrololo [1, 2-a]pirazin-1-ona		30
"A109"	7-fluoro-3-[4-(1,3-dihidroxi-1-metil-propil)fenil]-2H-pirrololo [1, 2-a]pirazin-1-ona		30
"A110"	3-[4-(3-idroxi-oxetan-3-il)fenil]-2H-pirrololo [1, 2-a]pirazin-1-ona	 HPLC/MS 1.49 (A), [M+H] 283	31

"A111"	3-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]- 2H-pirroló [1, 2- a]pirazin-1-ona  HPLC/MS 1.76 (A), [M+H] 281 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.75 (s, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (dd, J=2.6, 1.5, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.57 (dd, J=3.9, 2.5, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1 H), 1.73 - 1.61 (m, 1H)		31
--------	---	--	----

Datos farmacológicos

Tabla 2 Inhibición de tankirasas de algunos compuestos representativos de la fórmula I

No. de Compuesto	IC ₅₀ tankirasa 1 (ensayo de enzima)	IC ₅₀ tankirasa 2 (ensayo de enzima)	EC ₅₀ tankirasa 1/2 (ensayo celular)
"A1"	A	B	

"A2"	B	B	
"A3"	B	B	
"A4"	B	B	
"A5"	C		
"A6"	A	A	
"A7"	A	B	C
"A8"	B	C	
"A9"	B	B	
"A10"	B	B	
"A11"	A	A	A
"A12"	A	B	B
"A13"	B	A	B
"A14"	B	B	
"A15"	A	A	A
"A16"	B	C	
"A17"	A	A	B
"A18"	A	B	B
"A19"	A	B	B
"A20"	B	C	
"A21"	B	C	
"A22"	C		
"A24"	A	A	
"A25"	A	A	A
"A26"	A	A	B
"A27"	A	A	B
"A28"	A	B	B
"A29"	A	A	A
"A30"	A	B	A
"A31"	A	B	
"A32"	A	A	B

"A33"	B		
"A34"	A	B	B
"A35"	A	A	A
"A36"	B	C	
"A37"	A	B	B
"A38"			A
"A46"	A	B	B
"A52"	B	C	
"A55"	A		
"A56"	A	B	A
"A57"	B	B	
"A58"	A	A	
"A59"	A	A	A
"A60"	A	A	A
"A61"	A	A	A
"A62"			C
"A63"	A	B	A
"A64"	A	B	B
"A65"			
"A66"	A	B	B
"A67"	B		
"A69"	B	C	C
"A70"	A	A	A
"A71"	A	B	B
"A72"	A	A	C
"A73"	A	A	A
"A74"	A	B	B
"A75"	A	A	B
"A76"	A	B	B
"A77"	A	B	B

"A78"			B
"A79"	A	A	C
"A80"	B	B	C
"A81"	A	B	B
"A82"	A	B	B
"A86"	B	B	C
"A90"	A	B	B
"A91"	A	B	B
"A92"	A	B	C
"A94"	A	B	B
"A95"			A
"A98"			
"A99"	B	B	C
"A110"	A	B	B
"A111"	A	A	A

IC₅₀: < 0.3 μ M = A 0.3 – 3 μ M = B 3-50 μ M = C

Tabla 3 Inhibición de tankirasas de algunos compuestos representativos de la fórmula I

No. de Compuesto	IC ₅₀ PARP	IC ₅₀ TNKS1 ELISA	IC ₅₀ TNKS2 ELISA
"A1"	B		
"A3"	B		
"A4"	B		
"A6"	B		
"A7"	B		
"A8"	C		
"A9"	C		

"A10"	B		
"A11"	C	A	A
"A12"	B	A	A
"A13"	B		
"A15"		A	A
"A18"		A	A
"A25"	C	A	A
"A29"	B	A	A
"A35"	C	A	A
"A37"		A	
"A38"		A	A
"A46"	B	A	A
"A56"	B	A	A
"A57"	B	A	B
"A59"	B	A	A
"A60"	B	A	A
"A61"	B	A	A
"A63"	B	A	A
"A70"	B	A	A
"A71"	C	A	A
"A72"	A	A	A
"A73"	B	A	A
"A75"	C	A	A
"A76"	B	A	A
"A79"	C	A	A
"A80"	C	A	A
"A81"		A	A
"A83"	A	A	A
"A84"	B	A	A
"A85"	B	A	A

"A92"		A	A
"A95"		A	A
"A110"		A	A
"A111"	B	A	A

IC₅₀: < 0.3 μ M = A 0.3 – 3 μ M = B 3-50 μ M = C

Los compuestos mostrados en la Tabla 1 son compuestos de particular preferencia de acuerdo con la invención.

Los ejemplos siguientes se relacionan con los medicamentos:

5 Ejemplo A: frascos para inyección

Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrógeno-fosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6.5 utilizando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a frascos para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

10 Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

15 Se prepara una solución de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9.38 g de NaH₂PO₄·2 H₂O, 28.48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, la solución se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede utilizar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99.5 g de vaselina bajo condiciones asepticas.

20 Ejemplo E: Comprimidos

Se comprime una mezcla de 1 kg de un ingrediente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de papa, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio en una manera convencional para proporcionar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

25 Análogamente al ejemplo E se prensan los comprimidos y poe se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

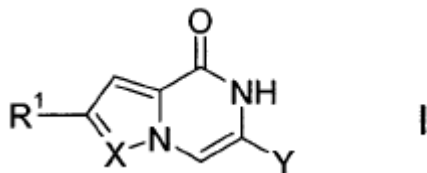
Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de manera convencional, de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg de ingrediente activo.

30 Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de un ingrediente activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra en forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

5 R^1 denota H, F, Cl, CN, CH_3 , CH_2OH , CH_2Cl , CH_2Br , CF_3 , CHF_2 o CH_2F ,

R^2 denota H o A,

R^3 denota H, F, Cl, CH_3 , CF_3 o CHF_2 ,

X denota CR^3 o N,

Y denota Ar^1 , Carb, Het^1 o Cyc,

10 Ar^1 denota fenilo o naftilo que es no sustituido o es mono, di o trisustituido con Hal, $[C(R^2)_2]_pOR^2$, $[C(R^2)_2]_pN(R^2)_2$, $[C(R^2)_2]_pHet^2$, NO_2 , CN, $[C(R^2)_2]_pCOOR^2$, $[C(R^2)_2]_pCON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , $[C(R^2)_2]_pSO_2N(R^2)_2$, $S(O)_nA$, $COHet^3$, $O[C(R^2)_2]_mN(R^2)_2$, $O[C(R^2)_2]_pAr^2$, $O[C(R^2)_2]_pHet^2$, $NHCOOA$, $NHCON(R^2)_2$, Cyc, CHO y/o COA,

Ar^2 denota fenilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A, $[C(R^2)_2]_pOR^2$, $[C(R^2)_2]_pN(R^2)_2$, $[C(R^2)_2]_pHet^3$, NO_2 , CN, $[C(R^2)_2]_pCOOR$, $[C(R^2)_2]_pN(R^2)_2$, $N(R^2)_2COA$, NR^2SO_2A , $[C(R^2)_2]_pSO_2N(R^2)_2$, $S(O)_nA$, $COHet^3$, $O[C(R^2)_2]_mN(R^2)_2$, $O[C(R^2)_2]_pHet^3$, $NHCOOA$, $NHCON(R^2)_2$, CHO y/o COA,

15 Het^1 denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por Hal, A, $[C(R^2)_2]_pOR^2$, $[C(R^2)_2]_pN(R^2)_2$, $[C(R^2)_2]_pHet^2$, $[C(R^2)_2]_pAr^2$, NO_2 , CN, $[C(R^2)_2]_pCOOR^2$, $[C(R^2)_2]_pCON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , $[C(R^2)_2]_pSO_2N(R^2)_2$, $S(O)_nA$, $COHet^3$, $O[C(R^2)_2]_mN(R^2)_2$, $O[C(R^2)_2]_pAr^2$, $O[C(R^2)_2]_pHet^2$, $NHCOOA$, $NHCON(R^2)_2$, CHO, COA, =S, =NR y/o =O,

20 Carb denota indanilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o ser mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A,

25 Cyc denota alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que puede ser no sustituido o ser monosustituido por A, OH, Hal, CN o Ar^2 o Het^2 ,

30 Het^2 denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por Hal, A, $[C(R^2)_2]_pOR^2$, $[C(R^2)_2]_pN(R^2)_2$, $[C(R^2)_2]_pHet^3$, $[C(R^2)_2]_pOHet^3$, $[C(R^2)_2]_pAr^2$, NO_2 , CN, $[C(R^2)_2]_pCOOR^2$, $[C(R^2)_2]_pCON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , $[C(R^2)_2]_pSO_2N(R^2)_2$, $S(O)_nA$, $COHet^3$, $O[C(R^2)_2]_mN(R^2)_2$, $O[C(R^2)_2]_pAr^2$, $O[C(R^2)_2]_pHet^3$, $NHCOOA$, $NHCON(R^2)_2$, CHO, COA, =S, =NR y/o =O,

35 Het^3 denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por Hal, CN, OR^2 , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, $S(O)_nA$, $S(O)_nAr$, COA, A y/o =O,

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde dos grupos CH y/o CH₂ adyacentes pueden formar un enlace doble y en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes se pueden reemplazar por átomos de N, O y/o S y en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F o Cl,

Hal denota F, Cl, Br o I,

5 n denota 0, 1 o 2,

m denota 1, 2 o 3,

p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

con la condición de que, si R¹ es CH₂OH, entonces Ar¹ no es 2,4-diclorofenilo,

10 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

2. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, en los que

Ar¹ denota fenilo, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet², NO₂, Cyc, [C(R²)₂]_pCOOR², O[C(R²)₂]_pAr² y/o O[C(R²)₂]_pHet²,

15 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

3. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en los que

Ar² denota fenilo, que es no sustituido o es monosustituido con [C(R²)₂]_pOR²,

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

20 4. Compuestos de acuerdo con una o más las Reivindicaciones 1 a 3, en los que

Het¹ denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirazolilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo [3,2-b] piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet² y/o [C(R²)₂]_pAr²,

25 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

5. Compuestos de acuerdo con una o más las Reivindicaciones 1 a 4 en los que

30 Het² denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirazolilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2- b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet³ y/o [C(R²)₂]_pOHet³,

35 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

6. Compuestos de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 4 en los que

40 Het³ denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetanol, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahydropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahydropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahydropiranilo o piperazinilo, y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

7. Compuestos de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 6, en los que

R¹ denota H, F, Cl, CN, CH₃, CH₂OH, CH₂Cl, CH₂Br, CF₃, CHF₂ o CH₂F,

R² denota H o A,

R³ denota H, F, Cl, CH₃, CF₃ o CHF₂,

5 X denota CR³ o N,

Y denota Ar¹, Carb, Het¹ o Cyc,

Ar¹ denota fenilo, que es no sustituido o es mono, di o trisustituido con Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet², NO₂, Cyc, [C(R²)₂]_pCOOR², O[C(R²)₂]_pAr² y/o O[C(R²)₂]_pHet²,

Ar² denota fenilo, que es no sustituido o monosustituido por [C(R²)₂]_pOR²,

10 Het¹ denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirazolilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A,

15 [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet² y/o [C(R²)₂]_pAr²,

Carb denota indanilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o ser mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A,

Cyc denota alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que puede ser no sustituido o ser monosustituido por A, OH, Hal, CN o Ar² o Het²,

20 Het² denota pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirazolilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A,

25 [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet³ y/o [C(R²)₂]_pOHet³,

Het³ denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahydropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahydropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahydropiranilo o piperazinilo,

30 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde dos grupos CH y/o CH₂ adyacentes pueden formar un enlace doble y en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes se pueden reemplazar por átomos de N, O y/o S y en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F o Cl,

Hal denota F, Cl, Br o I,

p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

con la condición de que, si R¹ es CH₂OH, entonces Ar¹ no es 2,4-diclorofenilo,

35 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

8. Compuestos de acuerdo con una o más las reivindicaciones 1 a 7, en los que

R¹ denota H, F, Cl, CN, CH₃, CH₂OH, CH₂Cl, CH₂Br, CF₃, CHF₂ o CH₂F,

R² denota H o A,

40 R³ denota H, F, Cl, CH₃, CF₃ o CHF₂,

X denota CR³ o N,

Y denota Ar¹, Carb, Het¹ o Cyc,

Ar¹ denota fenilo, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pN(R²)₂, [C(R²)₂]_pHet², NO₂, Cyc, [C(R²)₂]_pCOOR²O, [C(R²)₂]_pAr² y/o O[C(R²)₂]_pHet²,

5 Ar² denota fenilo, que es no sustituido o monosustituido por [C(R²)₂]_pOR²,

Het¹ denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo o 1,3-benzodioxolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)₂]_pHet² y/o [C(R²)₂]_pAr²,

Carb denota indanilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o ser mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A,

10 Cyc denota alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que puede ser no sustituido o ser monosustituido por A, OH, Hal, CN o Ar² o Het²,

Het² denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o es mono- o disustituido por A, [C(R²)₂]_pOR², [C(R²)_pHet³ y/o [C(R²)₂]_pOHet³,

Het³ denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo,

15 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde dos grupos CH y/o CH₂ adyacentes pueden formar un enlace doble y en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes se pueden reemplazar por átomos de O y en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F o Cl,

Hal denota F, Cl, Br o I,

p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

20 con la condición de que, si R¹ es CH₂OH, entonces Ar¹ no es 2,4-diclorofenilo,

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

9. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionados del grupo

No.	Nombre
"A1"	3-(4-benciloxi-fenil)-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A2"	3-fenil-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A3"	3-(3-cloro-fenil)-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A4"	3-(3-metoxi-fenil)-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A5"	3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro -naftalen-2-il)-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A6"	3-(4-nitro-fenil)-2H-pirrolo [1,2- a]pirazin-1-ona
"A7"	3-(4-metoxi-fenil)-2H-pirrolo [1,2- a]pirazin-1-ona
"A8"	3-(3,4-dimetoxi-fenil)-2H-pirrolo [1,2- a]pirazin-1-ona
"A9"	3-benzo [1,3]dioxol-5-il-2H-pirrolo[1,2 -al pirazin-1-ona
"A10"	3-(4-fluoro-fenil)-2H-pirrolo [1,2- a]pirazin-1-ona

"A11"	3-(4-tert-butil-fenil)-2H-pirroló [1,2- a]pirazin-1-ona
"A12"	3- p-toluil-2H-pirroló [1,2- a]pirazin-1-ona
"A13"	3-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirroló [1,2- a]pirazin-1-ona
"A14"	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirroló [1,2- a]pirazin-1-ona
"A15"	6-(4-tert-butil-fenil)-5H-pirazolo [1,5- a]pirazin-4-ona
"A16"	6-(4-trifluorometoxi-fenil)-5H-pirazolo [1, 5- a]pirazin-1-ona
"A17"	6-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A18"	6-(4-tert-butil-fenil)-2-hidroximetil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A19"	2-hidroximetil-6-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A20"	2-hidroximetil-6-(4-isopropoxi-fenil)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A21"	2-hidroximetil-6-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona
"A22"	2-hidroximetil-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A23"	6-ciclohexil-2-hidroximetil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A24"	3-(4-bromo-fenil)-2H-pirroló [1,2-a]pirazin-1-ona
"A25"	3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A26"	3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A27"	3-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A28"	éster de metilo de ácido 4-(1-oxo-1,2-dihidro- pirrolo [1, 2-a]pirazin-3-il) –benzoico
"A29"	3-[4-(1-hidroxil-1-metil-etil)-fenil]-2H- pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A30"	6-(4-tert-butil-fenil)-2-metil-5H-pirazolo[1,5- a]pirazin-4-ona
"A31"	3-(4-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-fenil)-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A32"	3-{4-[1-(2-hidroxil-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A33"	2-clorometil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A34"	2-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A35"	3-(4-tert-butil-fenil)-7-fluoro-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A36"	2-bromometil-6-(4-bromo-fenil)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A37"	2-metil-6-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A38"	3-(4-tert-butil-fenil)-7-metil-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A39"	6-(4-bromo-fenil)-2-metil-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona
"A40"	6-(4-bromo-fenil)-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona

"A41"	2-hidroximetil-6-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona
"A42"	6-(6-pirrolidini-1-il-piridin-3-il)-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona
"A43"	6-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona
"A44"	6-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirazolo[1,5- a]pirazin-4-ona
"A45"	2-(hidroximetil)-6-[1-(4-metoxifenil)-4- piperidil]-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona
"A46"	6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-2-metil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A47"	6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A48"	2-metil-6-(6-pirrolidin-1-il-3-piridil)-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona
"A49"	2-metil-6-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona
"A50"	6-ciclohexil-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona
"A51"	2-metil-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A52"	2-metil-6-(1-tert- butil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A53"	2-metil-6-[1-(4-metoxifenil)-4-piperidil]-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A54"	2-metil-6-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A55"	6-(4-tert-butil-fenil)-2-trifluorometil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A56"	3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-7-metil-2H- pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A57"	3-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A58"	3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A59"	7-fluoro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona
"A60"	7-cloro-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A61"	3-[4-(1-etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-7-fluoro-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A62"	3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-pirrolo [1,2-a]pirazin-7-carbonitrilo
"A63"	7-fluoro-3-[4-(1-fluoro-1-metil-etil)-fenil]-2H- pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona
"A64"	6-(4-tert-butil-fenil)-2-fluorometil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A65"	2-hidroximetil-6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona
"A66"	6-(4-tert-butil-fenil)-2-difluorometil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A67"	6-(4-bromo-fenil)-2-trifluorometil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A68"	éster de metilo de ácido 4-(4-oxo-2-trifluorometil- 4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-benzoico
"A69"	6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2-trifluorometil-5H-pirazolo [1, 5-a]pirazin-4-ona
"A70"	7-fluoro-3-{4-[1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil}- 2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona

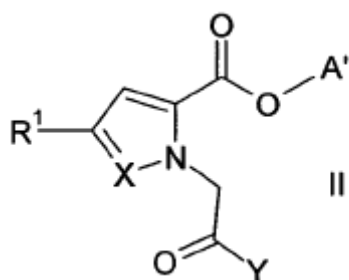
"A71"	7-fluoro-3-[4-(1-(2-metoxi-etoxi)-1-metil-etil)-fenil]- 2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona
"A72"	3-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-7-fluoro-2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona
"A73"	7-fluoro-3-[4-(2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-fenil]- 2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona
"A74"	7-fluoro-3-[4-(4-idroxi-1-metileno-butil)-fenil]- 2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"A75"	3-(4-piperidin-4-il-fenil)-2 H-pirrolo [1,2 - a]pirazin-1-ona
"A76"	3-(4-Pirrolidin-3-il-fenil)-2H-pirrolo[1,2- a]pirazin-1-ona
"A77"	7-fluoro-3-(4-piperidin-4-il-fenil)-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A78"	7-cloro-3-(4-piperidin-4-il-fenil)-2H-pirrolo[1, 2-a]pirazin-1-ona
"A79"	3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A80"	3-[4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A81"	7-fluoro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A82"	7-cloro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A83"	6,7-difluoro-3-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A84"	6-fluoro-3-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A85"	7-fluoro-3-[4-(1-idroxi-ciclopentil)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A86"	cloridrato de 3-[4-(3-idroxi-azetidin-3-il)-fenil]-2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona
"A87"	3-[4-(1-idroxi-1-metil-etil) fenil]-6-metil-2H- pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona
"A88"	7-cloro-3-[4-(1,3-dihidroxi-1-metil-propil)fenil]- 2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"A89"	6-(1-ter-butil-1H-pirazol-4-il)-2-idroximetil- 5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona
"A90"	7-fluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A91"	7-metil-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A92"	3-(4-tert-butil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-pirrolo [1, 2-a]pirazin-7-carbonitrilo
"A93"	7-fluoro-3-fenil-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A94"	3-(4-bromofenil)-6-metil-2H-pirrolo [1,2-a]pirazin-1-ona
"A95"	3-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)fenil]-6-metil-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A96"	6-(difluorometil)-3-[4-(1-idroxi-1-metil- etil)fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A97"	6-(trifluorometil)-3-[4-(1-idroxi-1-metil- etil)fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A98"	3-[4-(3-idroxi-pirrolidin-3-il)fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A99"	3-[4-(4-idroxi-4-piperidil)fenil]-2H-pirrolo [1,2- a]pirazin-1-ona
"A100"	3-[4-(3-idroxi-1-metil-azetidin-3-il)fenil]-2H-pirrolo [1, 2-a]pirazin-1-ona

"A101"	3-[4-(3-hidroxi-1-metil-pirrolidin-3-il)fenil]-2H-pirroló [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A102"	3-[4-(4-hidroxi-1-metil-4-piperidil)fenil]-2H-pirroló [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A103"	7-fluoro-3-(4-pirrolidin-3-ilfenil)-2H-pirroló [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A104"	7-fluoro-3-[4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil]-2H-pirroló [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A104"	7-fluoro-3-[4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil]- 2H-pirroló [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A105"	7-cloro-3-(4-pirrolidin-3-ilfenil)-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A106"	7-cloro-3-[4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil]-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A107"	7-cloro-3-[4-(1,3-dihidroxi-1-metil-propil)fenil]-2H-pirroló[1,2-a]pirazin-1-ona
"A108"	3-[4-(1,3-dihidroxi-1-metil-propil) fenil]-2H-pirroló [1, 2-a]pirazin-1-ona
"A109"	7-fluoro-3-[4-(1,3-dihidroxi-1-metil-propil) fenil]-2H-pirroló [1,2-a]pirazin-1-ona
"A110"	3-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il) fenil]-2H-pirroló [1,2-a]pirazin-1-ona
"A111"	3-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-2H-pirroló [1,2-a]pirazin-1-ona

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

- 5 10. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I, de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 9 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



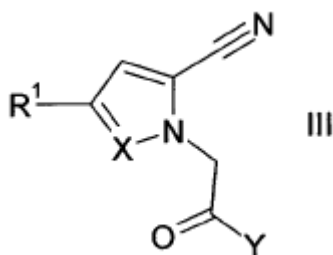
en la que R¹, X y Y tienen los significados indicados en la Reivindicación 1,

y A' denota alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

- 10 se hace reaccionar con NH₃, NH₄OAc o (NH₄)₂CO₃,

o

b) un compuesto de la fórmula III



en la que R¹, X y Y tienen los significados de acuerdo con la Reivindicación 1,

se somete a ciclización con H₂O₂ bajo condiciones básicas,

o

5 c) un radical R¹ y/o Y se convierte en otro radical R¹ y/o Y al

i) convertir COOH o CHO en H,

ii) convertir un grupo éster en un grupo alcohol,

iii) convertir en un acoplamiento de Suzuki un anillo fenilo halogenado en un anillo fenilo arilado,

iv) convertir un grupo alquilo halogenado en un grupo alquilo,

10 o

d) que se libera de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

15 11. Medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 12. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

25 13. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 12, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

30 14. Medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones y por lo menos un ingrediente activo de medicamento.

15. Conjunto (kit) que consiste de empaques separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones,

35 y

(b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.