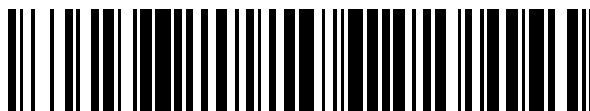


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 885**

51 Int. Cl.:

**C07D 237/32** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 491/048** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/502** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2013 PCT/IN2013/000794**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO2014102817**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2013 E 13828996 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2938598**

54 Título: **Derivados sustituidos de ftalazin 1(2H) ona como inhibidores selectivos de la poli(ADP ribosa) polimerasa 1**

30 Prioridad:

**31.12.2012 IN MM37422012**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.06.2017**

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
Zydus Tower Satellite Cross Roads  
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**SRIVASTAVA, BRIJESH, K.;  
DESAI, RANJIT, C. y  
PATEL, PANKAJ, R**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

ES 2 614 885 T3

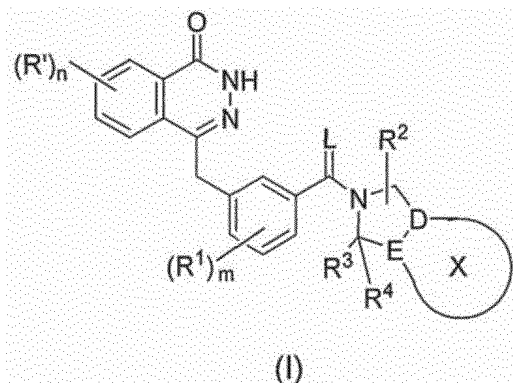
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 sustituidos de ftalazin-1(2H)-ona como inhibidores selectivos de la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1

## 5 CAMPO DE LA INVENCÓN

10 [0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general (I), y a composiciones farmacéuticas que los contienen. La presente descripción también se refiere a procedimientos para preparar los nuevos compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, regioisómeros, sus formas tautoméricas, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que los contienen, y nuevos compuestos intermedios que intervienen en su síntesis.



30 [0002] La presente invención se refiere además a compuestos que causan la inhibición selectiva de la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1.

## ANTECEDENTES Y TÉCNICA ANTERIOR

35 [0003] La explotación de la relación letal sintética es una estrategia terapéutica de confianza para reconocer las diferencias genéticas entre las células tumorales y normales que finalmente proporcionan una gran ventana terapéutica para el tratamiento del cáncer. La poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1, 113 kDa) es un miembro prototipo de la superfamilia de proteínas PARP de 17 miembros. La PARP-1 es una proteína nuclear cuyo dominio de unión a ADN de dedos de zinc que localiza PARP-1 en el sitio de daño en el ADN. Esta enzima dependiente de NAD cataliza la poli(ADP-ribosilación) de las proteínas que participan en la detección y reparación del daño en el ADN. Desempeña un papel directo en la decisión de una célula para vivir o para morir en una situación de estrés [Senthil Kumar B., Rajmohan, et al., Mol. Cell. Biol. 2009, 29 (15), 4116-4129]. La estructura primaria de la enzima está altamente conservada en eucariotas con una homología del 92% entre la enzima humana y la enzima de ratón a nivel de secuencia de aminoácidos y un bloque de 50 aminoácidos que muestra un 100% de homología entre los vertebrados [Virag Laszlo y Szabo Csaba, Pharmacol. Reviews 2002, 54 (3), 375-429]. Los estudios sobre el mecanismo molecular de PARP-1 sugiere que está implicada en diversas funciones relacionadas con el ADN, incluyendo amplificaciones de genes, división celular, diferenciación, apoptosis, reparación de la escisión de bases de ADN y también efectos sobre la longitud de los telómeros y la estabilidad cromosómica [d'Add di Fagogna et al., Nature Gen. 1999, 23 (10), 76-80].

50 [0004] Se ha descrito que PARP-1 modula la reparación del ADN y otros procesos y puede producir largas cadenas de poli(ADP-ribosa) dentro del núcleo de la célula, lo cual es fundamental para su actividad [Althaus, F.R.; Richter, C. Mol. Biol., Biochem. Biophys. 1987, 37, 1-237]. Diferentes estudios sobre modelos de ratones "knock out", describen que la supresión de PARP-1 afecta a la reparación del ADN, pero no es embrionariamente letal. Los ratones con doble "knock out" de PARP-1 y PARP-2 mueren durante la embriogénesis temprana, que muestra que PARP-2 es el homólogo más cercano de PARP-1 (62% idéntica en su dominio catalítico a PARP-1) y juega un papel importante en la la reparación del ADN durante la ausencia de la enzima PARP-1 [Ratnam Kapil y Law Jenifer A. Clin. Cancer Res. 2007, 17 (5), 1383-1388]. Un grupo de científicos de la Universidad de Newcastle y la Universidad de Konstanz, en British Journal of Cancer 2009, 101 (2), 256-26, afirma que son los primeros en comparar directamente los polimorfismos de PARP-1, los niveles celulares de proteína PARP-1 y la actividad de PARP de una manera sistemática y revela que la actividad de PARP depende de otros factores además del nivel de proteína y SNP de sitio activo.

60 [0005] En una revisión reciente de Free Radical Biology & Medicine 2009, 47, 13-26 sugiere que los inhibidores de PARP podrían utilizarse no sólo como sensibilizadores quimioterapia/radioterapia, sino también como agentes únicos para matar selectivamente cánceres que son debido a un defecto en la reparación del ADN, específicamente cánceres con mutaciones en el gen asociado a cáncer de mama (BRCA1 y BRCA2). PARP se activa en respuesta a

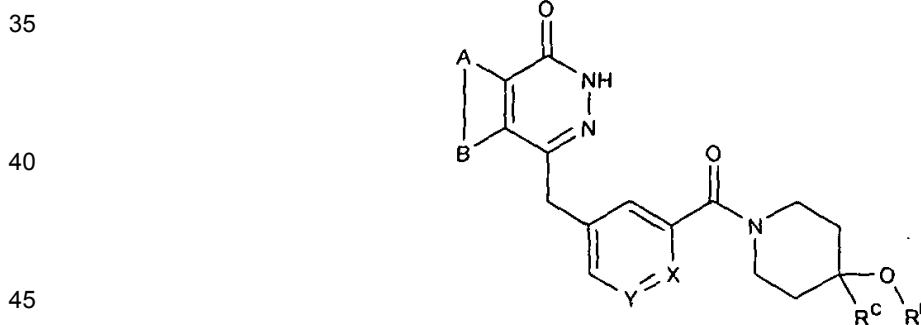
daño oxidativo del ADN y agota las reservas de energía celular, lo que conduce a la disfunción celular en varios tejidos. La activación de PARP también puede inducir diversos procesos de muerte celular y promueve una respuesta inflamatoria asociada con la insuficiencia en múltiples órganos.

5 **[0006]** Recientemente, algunos de los investigadores han demostrado en *Biochem. Pharmacol.* 2009, 77, 1348-1357 que los inhibidores de PARP combinados con agentes citostáticos que inducen el daño en el ADN, tal como taxol, pueden conducir a una terapia de tumores mediante la activación de la vía de PI-3-quinasa Akt.

10 **[0007]** La American Society of Clinical Oncology celebró su reunión anual en Orlando, Florida (29 Mayo-2 Junio, 2009) y como se describió en *Eur. J. Cancer* 2009, 45, 1897-1901 dos medicamentos Olaparib y BSI-201 de una nueva clase de agentes dirigidos llamados inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) han demostrado actividad significativa contra cánceres de mama difíciles de tratar, según los resultados de dos ensayos separados de fase II.

15 **[0008]** Se están investigando varias pequeñas moléculas que reconocen específicamente la enzima PARP-1 como un inhibidor y entre ellas la BSI 201 (BiPar) se encuentra en ensayos clínicos de fase III y AG 14699 (*Cancer Res. Reino Unido*), AZD 2281 (kuDOS), ABT 888 (Abbott) están en ensayos clínicos de fase II, con resultados iniciales prometedores. Sin embargo, se debe prestar especial atención a la posibilidad de que el aumento de la eficacia terapéutica pueda ir acompañada de un aumento de los efectos fuera de la diana debido al efecto en el mecanismo de reparación del ADN en tejidos normales. Hallazgos recientes han empujado la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en el centro de atención como posibles dianas quimioterapéuticas, tal como se describe en *Nature Reviews Cancer* 4 de marzo de 2010, 1-9. Crystal Structure of the Catalytic Domain of Human PARP2 in Complex with PARP Inhibitor ABT-888 descrito por [Herwig Schuler et al., *Pharmacol. Biochemistry* 2010, 49, 1056-1058].

25 **[0009]** Los nuevos compuestos que son inhibidores selectivos de PARP-1, su preparación y su uso en la medicina también se han descrito en los documentos WO 2002036576, WO 2006039545, WO 2007062413, WO 2004080976, WO 2009093032, WO 2008047082, WO 2001042219, WO 2005066163, WO 2006106326, WO 2008146035, WO 2006021801, US 20090192156, WO 2012019427, WO 2012071684, WO 2012019426, WO 2012072033, que se incorporan como referencias en su totalidad. La síntesis de derivados de ftalazinona de la siguiente fórmula general y que tiene el potencial de inhibir la PARP para el tratamiento de cáncer o para potenciar células tumorales para el tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos ionizante se ha descrito en los documentos US 2009/0192156 A1 y WO 2009/093032 A1.



50 **[0010]** La síntesis de la clase de compuestos de tiofeno carboxamida como la combinación de inhibidores de CHK y PARP para el tratamiento del cáncer se describe en los documentos WO 2008146035 A1 y WO 2005066163 A2. Los compuestos representativos tienen la siguiente fórmula general,



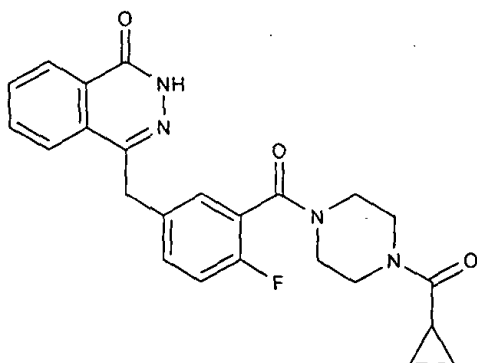
65 **[0011]** En la que X se selecciona entre NH, S y O. Y se selecciona entre CH o N. La forma cristalina y un procedimiento mejorado para la síntesis de derivados de ftalazinona particulares y el uso de la forma cristalina como inhibidor de PARP-1 se ha descrito en el documento WO 2008047082. Los compuestos representativos tienen la

siguiente estructura:

5

10

15



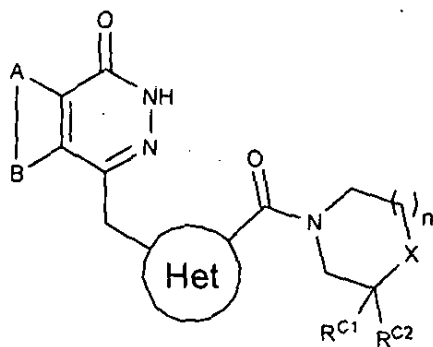
20

**[0012]** La síntesis de derivados de ftalazinona sustituidos con 4-heteroarilmtilo se ha descrito en los documentos WO 2006021801 A1 y WO 2004080976 A1 para su uso en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades que mejoran con la inhibición de la PARP

25

30

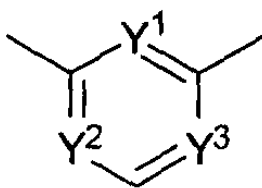
35



40

en la que A y B juntos representan un anillo aromático condensado, opcionalmente sustituido; X puede ser  $NR^X$  o  $CR^X R^Y$ ; si  $X = NR^X$  entonces n es 1 o 2 y si  $X = CR^X R^Y$ , entonces n es 1;  $R^X$  se selecciona del grupo que consiste en H, grupos alquilo  $C_{1-20}$ , arilo  $C_{1-20}$ , heterociclilo  $C_{3-20}$ , tioamido, éster, acilo y sulfonilo, opcionalmente sustituidos;  $R^Y$  se selecciona entre H, hidroxilo, amino;  $R^X$  y  $R^Y$  pueden formar juntos un grupo cicloalquilo o heterociclilo  $C_{3-7}$  espiro;  $R^{C1}$  y  $R^{C2}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R^1$  se selecciona entre H y halógeno; y Het se selecciona entre

45

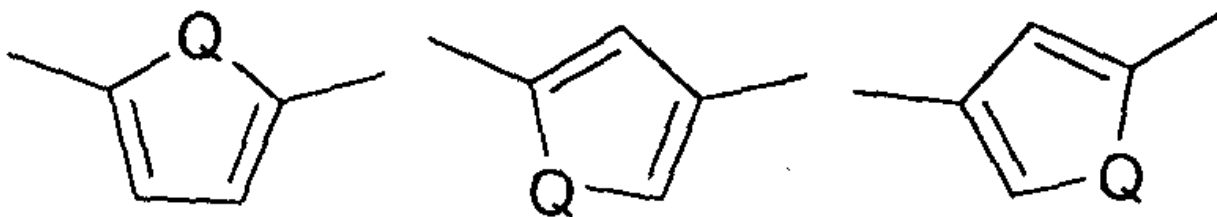


50

en el que  $Y^1$  se selecciona entre CH y N,  $Y^2$  se selecciona entre CH y N,  $Y^3$  se selecciona entre CH, CF y N, en los que uno o dos de  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  pueden ser N; y

55

60



65

en los que Q es O o S.

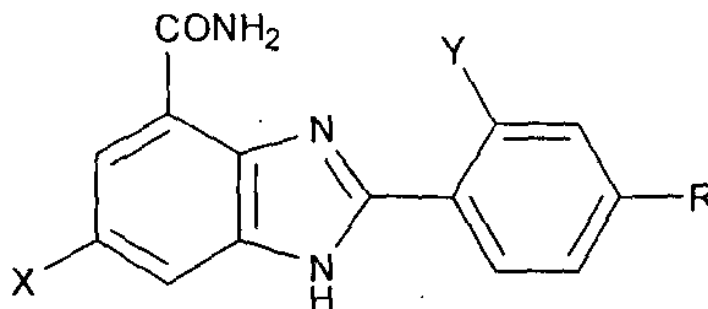
[0013] Optimization of Phenyl-Substituted Benzimidazole Carboxamide Poly(ADP-Ribose) 5-Benzamidoisoquinolin-1-ones and 5-( $\omega$ -Carboxyalkyl)isoquinolin-1-ones as Isoform-Selective Inhibitors of Poly(ADP-ribose) Polymerase 2 (PARP-2) se ha descrito en J. Med. Chem. 2011, 54, 2049-2059 por Peter T. Sunderland et al. La inhibición del crecimiento tumoral por olaparib en xenoinjertos de tejido de cáncer ovárico derivados de pacientes con mutación en la línea germinal de BRCA2 se ha publicado recientemente en Clin Cancer Res 2011, 17, 783-791.

[0014] La determinación simultánea de ABT-888, un inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa, y su metabolito en plasma humano por cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem se ha descrito en Journal of Chromatography B, 2011, 878, 333-339.

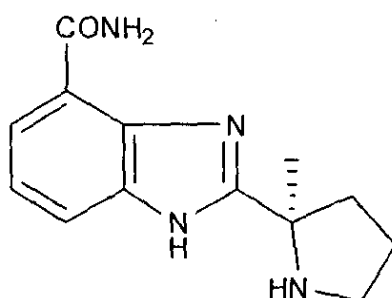
[0015] "Evolution of Poly (ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) inhibitors, From Concept to Clinic" un artículo de revisión por Dana V. Ferrari ha sido publicado en J. Med. Chem. 2010, 53, 4561-4584, que describe en detalle los esfuerzos de las diferentes industrias farmacéuticas e instituciones académicas en el desarrollo de los inhibidores de PARP 1.

[0016] El artículo "Development of substituted 6-[4-fluoro-3-(piperazin-1-ylcarbonyl)benzyl]-4,5-dimethylpyridazin-3-(2H)-ones as potent poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors active in BRCA deficient cells" ha sido publicado por Federica Ferrigno et al. en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 1100-1105.

[0017] "Polymerase Inhibitors: Identification of (S)-2-(2-fluoro-4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamide (A-966492), a highly Potent and Efficacious Inhibitor" se ha descrito en J. Med. Chem. 2010, 53, 3142-3153.

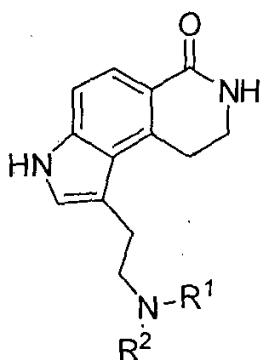


[0018] Design, synthesis of Quinoline-8-carboxamides, a new class of Poly (adenosine-diphosphate-ribose) polymerase-1 (PARP-1) Inhibitor se ha descrito en J. Med. Chem. 2009, 52, 868-877. La síntesis de 2-[(R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida como un inhibidor de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) se ha descrito en J. Med. Chem. 2009, 52, 514-523.



[0019] La síntesis de aminoetil pirrol dihidroisoquinolinonas como nuevos inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 se ha descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4042-4045. Los compuestos representativos tienen la siguiente fórmula general.

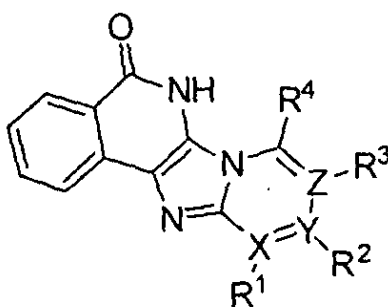
5



10

15 **[0020]** La síntesis de tetraciclos a base de isoquinolinonas como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) se ha descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 7537-7541. Los compuestos representativos tienen la siguiente fórmula general.

20

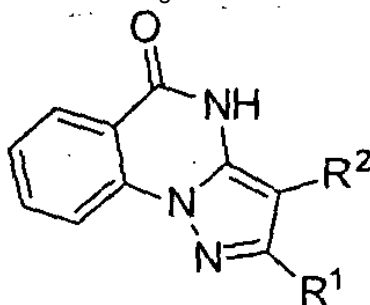


25

30

30 **[0021]** La identificación de pirazol [1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona sustituida como potente inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) se ha descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4196-4200. Los compuestos representativos tienen la siguiente fórmula general.

35

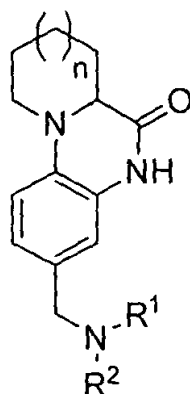


40

45

50 **[0022]** La síntesis de nuevas quinoxalinonas tricíclicas como inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) se ha descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4050-4054. Los compuestos representativos tienen la siguiente fórmula general.

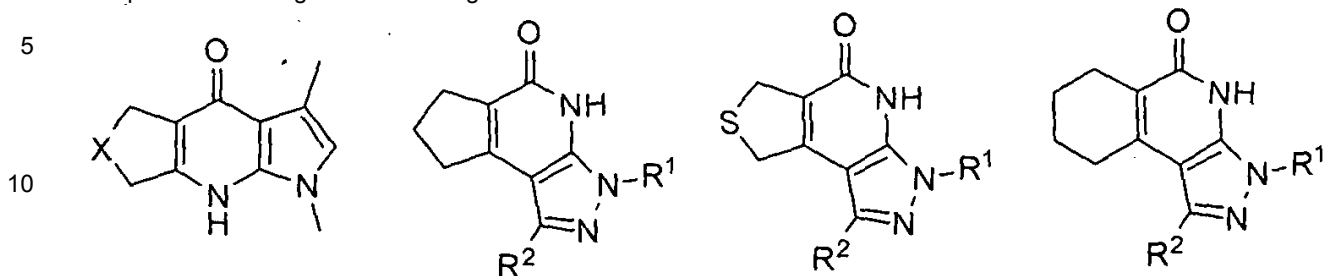
55



60

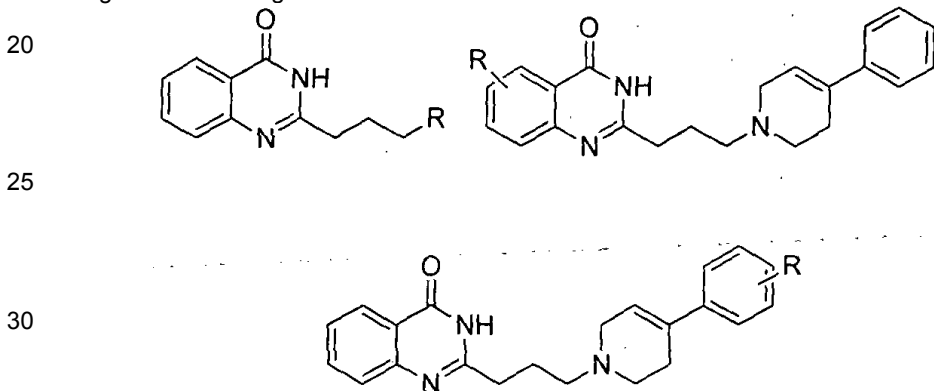
65

[0023] La identificación de pirazolo piridin-2-onas de anillos condensados como nuevos inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 se ha publicado en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5126-5129. Se describen compuestos de la siguiente fórmula general.



15

[0024] El descubrimiento de inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa del tipo quinoxalinona oralmente activos y penetrables en el cerebro se ha descrito en J. Med. Chem. 2004, 47, 4151-4154 y describe compuestos de la siguiente fórmula general.



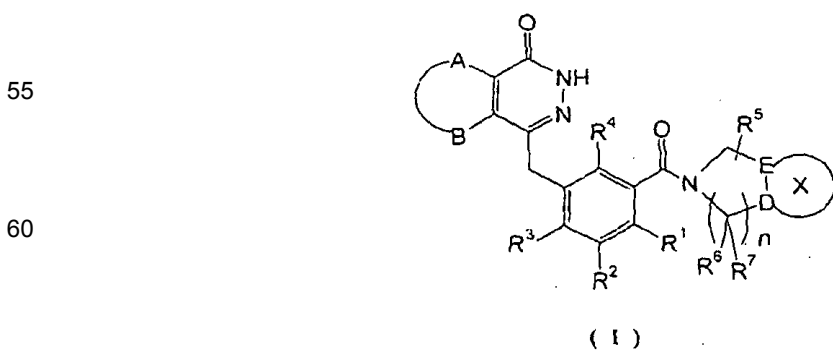
35

[0025] El descubrimiento de potentes inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 a partir de la modificación de indeno [1,2-c]isoquinolinona y los compuestos descritos de la siguiente fórmula general I se han descrito en J. Med. Chem. 2005, 48, 5100-5103.



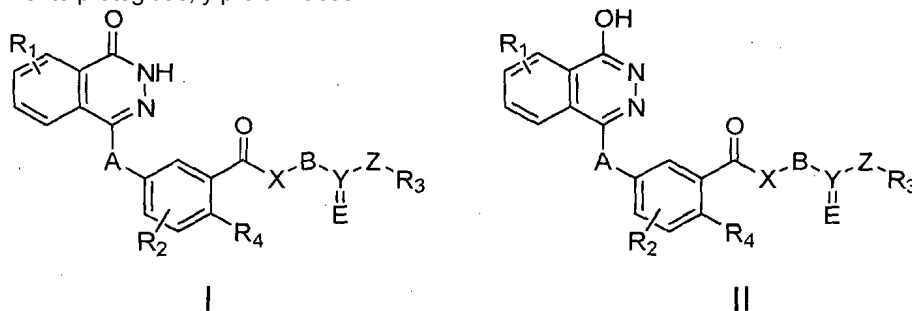
50

[0026] El documento WO 2012019426 da a conocer inhibidores de PARP de la siguiente fórmula general (I)



en la que: A y B están conectados entre sí a los átomos de carbono para formar un grupo cicloalquilo, grupo heterocíclico, grupo arilo o heteroarilo, cada uno de los átomos en el anillo D o E se seleccionan independientemente entre átomos de C o N; cuando n es 1, D y E están conectados el uno al otro para formar un anillo X de 6 ~ 10 miembros. Esta memoria se incorpora como referencia en su totalidad.

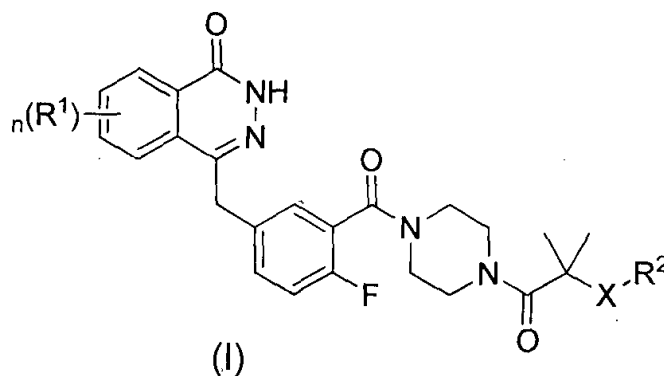
[0027] El documento WO 2012 072033 da a conocer compuestos de fórmula I o II, sus isómeros, sales, solvatos, formas químicamente protegidas, y profármacos:



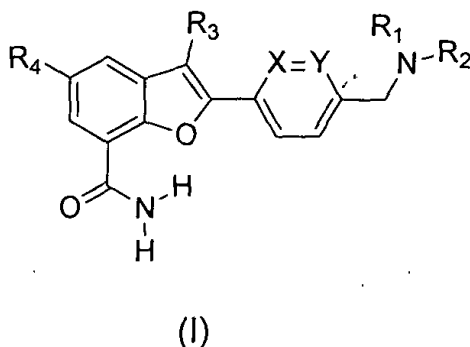
en las que los sustituyentes son como se han definido en la memoria que se incorpora en totalidad como referencia.

[0028] New Gen Therapeutics, Inc ha publicado una patente WO 2012166983 y ha descrito inhibidores tricíclicos de poli (ADP-ribosa) polimerasa.

[0029] Derivados de 4-(4-fluoro-3-(piperazin-1-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona como inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 se han publicado en el documento WO 2012014221 por Cadila Healthcare Ltd. y da a conocer la siguiente estructura general



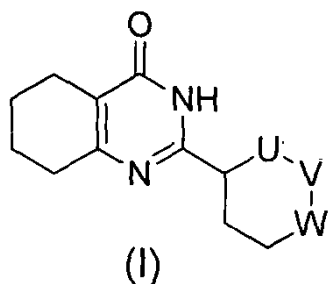
[0030] Shanghai Institute of Materia Medica, Academia de Ciencias de China dieron a conocer compuestos de 2-Arilbenzofuran-7-formamida, el procedimiento de preparación y el uso de los mismos en la patente WO 2013117120 y menciona la siguiente fórmula:



[0031] Merck dio a conocer derivados de tetrahidro-quinazolinona como inhibidores de tankirasa y PARP en la patente WO 2013/117288 y menciona la siguiente estructura general



5

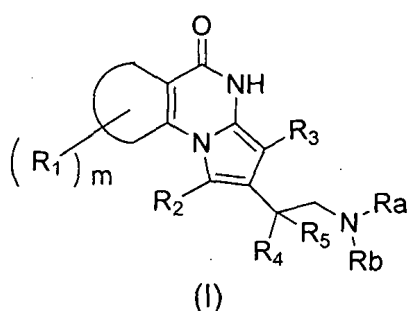


10

15

[0032] Los nuevos compuestos que tienen actividad inhibitora de PARP se han dado a conocer por Santen Pharmaceutical Co. Ltd. en una patente WO 2013/008872 y se ha descrito la siguiente fórmula.

20



25

30

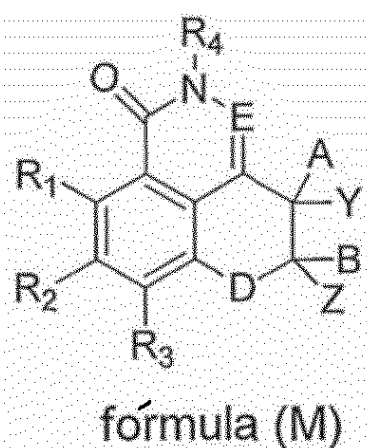
[0033] Las piridofalazinonas tetra o pentacíclicas condensadas como inhibidores de PARP se han descrito por Belgena, Ltd. en la patente WO 2013097226.

[0034] AstraZeneca AB ha publicado una patente de Estados Unidos 8.475.842 para la formación farmacéutica de liberación inmediata de 4-[3-4(ciclopropanocarbonilo-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona.

35

[0035] BioMarin ha publicado recientemente una patente de Estados Unidos 2013/0053365 y ha dado a conocer la fórmula (M)

40



45

50

55

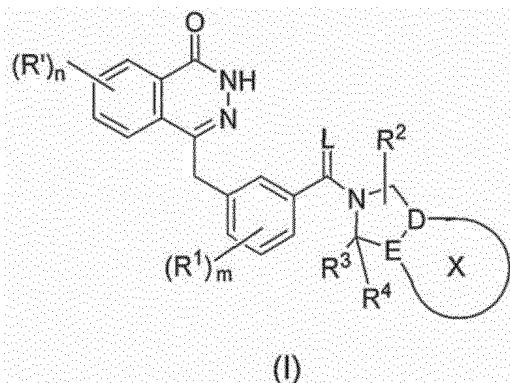
[0036] A pesar de que se han descrito varios compuestos en la literatura como inhibidores de PART-I, muy pocos han mostrado en realidad beneficios clínicos reales y ninguno ha sido aprobado hasta ahora. En cuanto a las grandes necesidades médicas no cubiertas, aparece una necesidad de desarrollar nuevos compuestos que tengan un mejor perfil de seguridad y eficacia. En el presente documento se describen una nueva serie de compuestos que muestran potencial como inhibidores de PAR-I.

60

**DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION**

65

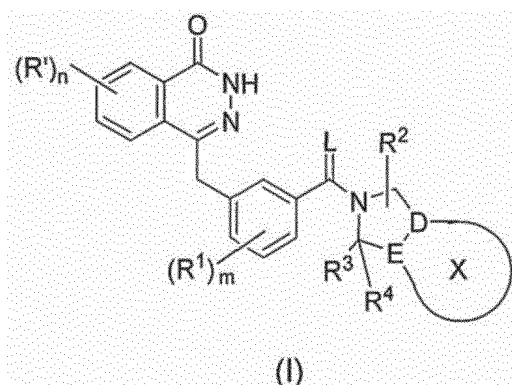
[0037] La presente invención describe nuevos compuestos útiles como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa-I. Los compuestos se definen por la fórmula general (I) a continuación.



20 **[0038]** Los compuestos de la presente invención actúan por inhibición de la enzima PARP1 para evitar el proceso de reparación de ADN e inducir la apoptosis mediada por células. Como resultado de la reparación comprometida, las células deficientes o inhibidas por WARP-1 son más sensibles a los agentes que dañan el ADN (radiación  $\gamma$ , inhibidores de topoisomerasa y agentes alquilantes). Los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1.

#### OBJECTIVOS DE LA INVENCÓN

25 **[0039]** El objetivo principal de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de fórmula general (I), composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en medicina.



45 **[0040]** Otro objetivo de la presente descripción es proporcionar un proceso para la preparación de nuevos compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, regioisómeros y sus formas tautoméricas, nuevos compuestos intermedios que intervienen en su síntesis, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contienen.

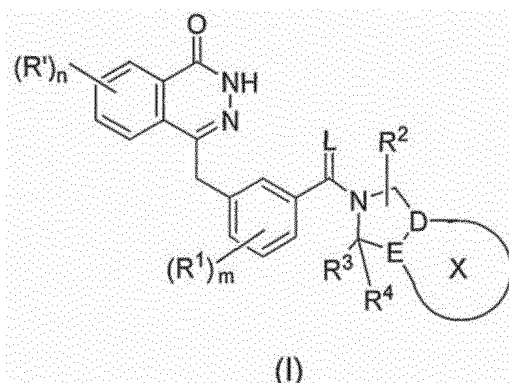
50 **[0041]** Otro objetivo de la presente descripción es proporcionar un procedimiento de tratamiento de enfermedades que se pueden tratar o cuyos síntomas se pueden revertir mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica del compuesto de fórmula (I) o sus composiciones farmacéuticamente aceptables a los mamíferos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

55 **[0042]** El compuesto de la presente invención se define por la fórmula general (I) siguiente:

60

65



en el que  $R^1$  en cada caso se selecciona, de manera independiente, entre H, halógeno, o los grupos seleccionados entre alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), haloalquilo, cicloalquilo, alquiltio o el grupo  $(OSO_2)$ alquilo, en el que cada uno de estos grupos puede estar sustituido opcionalmente, además, con sustituyentes adecuados seleccionados entre grupos hidroxilo, oxo, halógeno, tio, nitro, amino, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi;

$R'$  en cada caso se selecciona, de manera independiente, entre halógeno, grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, tioalquilo, cicloalquilo;

$m = 1-4$ ;

$L = -O, -S, -NH$ ;

$n = 0-4$ ;

$R^2$  se selecciona entre grupos sustituyentes que consisten en un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, oxo,  $C(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$  o  $-C(O)NR^6R^7$ , en los que dichos grupos alquilo o cicloalquilo están sustituidos, además, por uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi;

$R^3$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno, de manera independiente, entre los grupos, tales como un átomo de hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  o  $-C(O)NR^6R^7$ , de manera alternativa,  $R^3$  y  $R^4$  forman juntos un grupo oxo;

cada uno de los átomos del anillo "D" y "E" se selecciona, de manera independiente, entre átomos de C o N;

"D" y "E" están conectados entre sí para formar un anillo "X" de 5 miembros, en el que "X" se selecciona entre heterociclo y heteroarilo, en el que heterociclo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados seleccionados entre hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, bencilo,  $OR^5$ ,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ ,  $C(O)R^5$ ,  $S(O)_qR^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  o  $-C(O)NR^6R^7$ , y en el que el grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o bencilo puede estar cada uno, de manera independiente, sustituido, además, con uno o más sustituyentes seleccionados entre los grupos alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $S(O)_qR^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  o  $-C(O)NR^6R^7$ .

**[0043]** En otra realización, los sustituyentes en el anillo X se seleccionan entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, bencilo, oxo,  $OR^5$ ,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ ,  $C(O)R^5$ ,  $S(O)_qR^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  o  $-C(O)NR^6R^7$ , en el que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o bencilo están cada uno, de manera independiente, sustituido, además, con uno o más sustituyentes seleccionados entre sustituyentes de alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $S(O)_qR^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  o  $-C(O)NR^6R^7$ .

**[0044]**  $R^5$  en cada caso se selecciona, de manera independiente, entre un átomo de hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; en el que dichos grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están cada uno, de manera independiente, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre sustituyentes de alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico.

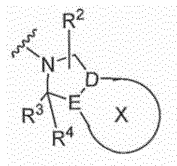
**[0045]** Cada uno de  $R^6$  o  $R^7$  en cada caso se selecciona, de manera independiente, entre los grupos que consisten en un átomo de hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, grupos arilo o heteroarilo; en el que dichos grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están cada uno, de manera independiente, opcionalmente sustituido, además, con uno o más sustituyentes seleccionados entre sustituyentes de alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico;

alternativamente,  $R^6$  y  $R^7$  se unen junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico; en el que dicho anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O,  $S(O)_q$ , además, el anillo heterocíclico indicado está opcionalmente sustituido, además, con uno o más sustituyentes seleccionados entre sustituyentes sustituidos de alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico;

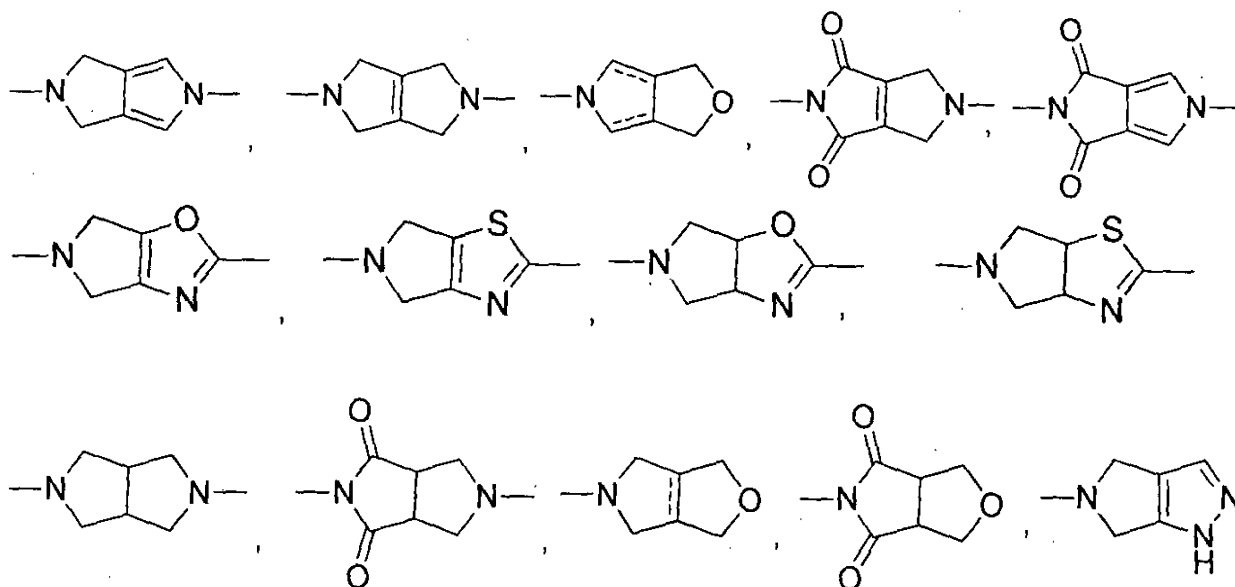
q es 0,1 ó 2 y p es 0,1 ó 2.

[0046] Los sustituyentes adecuados, siempre que sea aplicable y cuando los sustituyentes no se mencionan específicamente, son grupos hidroxilo, oxo, halógeno, tio, nitro, amino, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

[0047] El heterociclo preferido que representa



se puede seleccionar entre los siguientes anillos bicíclicos mencionados a continuación



[0048] En otra realización preferida, los grupos que representan lo anterior pueden además seleccionarse entre los descritos en lo sucesivo.

[0049] El "arilo" se puede seleccionar entre grupos fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, dihidroindenilo, bifenilo y cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, tioalquilo, cicloalquilo; "heteroarilo" o "heteroaromático" se selecciona entre radicales heterocíclicos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos individuales o condensados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S, más preferiblemente los grupos se seleccionan entre grupos piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, indolinilo, indolilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, purinilo, cada uno de estos grupos puede estar, además, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, aralquilo, ciano, alquiltio, tioalquilo.

[0050] "Heterociclilo" se puede seleccionar entre radicales monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, aromáticos o no aromáticos, saturado, parcialmente saturado o insaturado, adecuados, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente seleccionados entre grupos aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 2-oxopiperazinilo, 3-oxopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-oxomorfolinilo, azepinilo, diazepinilo, oxapinilo, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, benzopirano, benzopirano, benzodihidrofuranilo, benzodihidrotienilo, pirazolopirimidonilo, azaquinazolinilo, tienopirimidonilo, quinazolinilo, pirimidonilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzotiazinilo, benzotiazinonilo, tienopiperidinilo, cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, aralquilo, ciano, alquiltio, tioalquilo.

[0051] En una realización adicional de los grupos, los radicales descritos anteriormente se pueden seleccionar entre: - el término "alquilo" utilizado solo o en combinación con otros radicales, indica un radical lineal o ramificado que contiene de uno a seis carbonos, seleccionado entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo,

*terc*-butilo, amilo, *t*-amilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y similares;

- el término "alcoxi" utilizado solo o en combinación con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *iso*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares;

- el término "haloalquilo" se selecciona entre un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, sustituido adecuadamente con uno o más halógenos; tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo monohalo o polihalo sustituidos;

- "haloalcoxi" se selecciona entre haloalquilo adecuado, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferiblemente grupos seleccionados entre fluorometoxi, clorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi y similares;

- el término "alquiltio" utilizado solo o en combinación con otros radicales, indica un sustituyente monovalente lineal o ramificado o cíclico que comprende un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido mediante un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre del átomo de azufre, más preferiblemente los grupos se pueden seleccionar entre metiltio, etiltio, propiltio;

- el término "aralquilo" representa un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, como se describe anteriormente;

- "heteroaralquilo" y "heterociclilalquilo" representan grupos heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, como se han definido anteriormente, unidos a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente.

**[0052]** Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse opcionalmente en sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas por procesos que son conocidos en la técnica. Los nuevos compuestos de la presente invención pueden formularse, además, en composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas mediante la combinación con excipientes adecuados mediante técnicas y procesos y concentraciones, tal como son conocidos.

**[0053]** Los compuestos de la presente invención modulan el receptor de PARP-1 y son útiles como dianas terapéuticas para muchas enfermedades y especialmente para el tratamiento del cáncer.

**[0054]** Los compuestos preparados, según la presente invención, incluyen, pero no se limitan a:

Ejemplo 1: 4-(3-(5-benciloctahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 2: 2-bencil-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona;

Ejemplo 3: 4-(4-fluoro-3-(1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 4: 4-(3-(5-(ciclopropancarbonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 5: 4-(3-(1-(ciclopropilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 6: 4-(3-(5-(ciclopropilmetil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 7: 4-(4-fluoro-3-(5-(2,2,2-trifluoroetilo)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 8: 4-(3-(5-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)ona;

Ejemplo 9: Clorhidrato de 4-(3-(5-benciloctahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 10: 4-(4-fluoro-3-(5-(2-(3-fluorofenil)tio)-2-metilpropanoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 11: 2-bencil-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona;

Ejemplo 12: 4-(3-(1-(ciclopropancarbonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona ;

Ejemplo 13: 5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo;

Ejemplo 14: 4-(4-fluoro-3-(hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 15: 4-(4-fluoro-3-(octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 16: 4-(4-fluoro-3-(5-(metilsulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 17: 4-(4-fluoro-3-(1-(metilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 18: 4-(3-(5-benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 19: 4-(3-(5-(2,4-difluorobencil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 20: 4-(3-(5,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirrol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 21: 4-(4-fluoro-3-(5-metil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 22: 5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)diona;

Ejemplo 24: 4-(4-fluoro-3-(5-(4-fluorobencil)octahidropirrol[3,4-e]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 25: 4-(4-fluoro-3-(5-(2-fluorobencil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

Ejemplo 26: 4-(4-fluoro-3-(5-(2-(4-(4-fluoro-3-(5-((6-metoxipiridin-2-il)metil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)ona;

Ejemplo 27: 5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)-2-metil tetrahidropirrol[354-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona;

Ejemplo 28: Compuesto 4-(4-fluoro-3-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-

- 5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona con 4-(4-fluoro-3-(2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona (1:3);  
 Ejemplo 29: 4-(3-(2,2-dióxido-3,4,5,6-tetrahidro-1H-tieno [3,4-c]pirrol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)ona;  
 Ejemplo 30: 4-(3-(5,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c] pirrol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)ona;  
 5 Ejemplo 31: 4-(4-fluoro-3-(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)ona;  
 Ejemplo 32: 4-(4-fluoro-3-(5-feniloctahidropirrol[3,4-c]pirrol 2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)ona;  
 Ejemplo 33: 4-(4-fluoro-3-(5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4 c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 34: 4-(3-((3aR, 8bR)-decahidropirrol[3,4-a]pirrolizina-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 35: 4-(4-fluoro-3-(2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 10 Ejemplo 36: 4-(4-fluoro-3-(1-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 37: 2-((5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)hexahidropirrol [3,4-c] pirrol-2  
 (1H)il)metil)-6-metoxipiridina-1-óxido;  
 Ejemplo 38: 4-(3-(5-(difluorometil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 40: Mezcla de 1 y 2 etil 4-(3-(2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-  
 15 4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 41: 4-(3-(2-etil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 42: 4-(3-(1-etil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 43: 4-(4-fluoro-3-(1-isopropil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 44: Mezcla de (1 y 2 isopropilo) 4-(4-fluoro-3-(1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-  
 20 carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 45: 4-(4-fluoro-3-(2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 47: 4-(4-fluoro-3-(5-(2-metoxietil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 50: Bromhidrato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-  
 carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 25 Ejemplo 51: Clorhidrato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-  
 carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 52: Sulfato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-  
 carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 53: 4-metil bencenosulfonato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-  
 30 carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 54: Bencenosulfonato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-  
 carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;  
 Ejemplo 55: Hidrogenosulfato de 5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)-2-isopropil-2,4,5,6-  
 tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-2-io;  
 35 Ejemplo 56: 4-(3-(1-ciclopropil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;

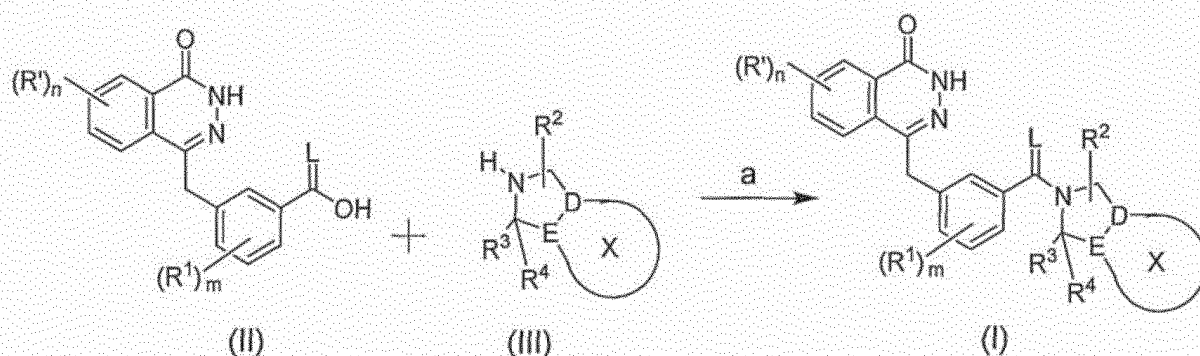
[0055] Los grupos y sustituyentes adecuados en los grupos se pueden seleccionar de los descritos en cualquier parte de la memoria.

40 [0056] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando los procedimientos descritos a continuación, junto con las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, o variaciones de los mismos, tal como entenderán los expertos en la técnica. Los procedimientos contemplados incluyen, pero sin limitarse a los mismos, los descritos a continuación, en los que todos los símbolos son como se han definido anteriormente.

45

[0057] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según el siguiente esquema 1

Esquema 1:



65

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: DMF, TBTU, trietilamina, 0-27°C, 2-6 h

Síntesis del compuesto de fórmula general (I)

Procedimiento general de preparación:

[0058] Los compuestos de la fórmula general (II) se pueden sintetizar mediante procedimientos descritos, por ejemplo, en J. Med. Chem. 2008, 51, 6581-6591 con las modificaciones/alteraciones adecuadas según se requiera que están dentro de las capacidades de un experto en la materia.

[0059] Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden sintetizar mediante acoplamiento de los compuestos de la fórmula general (III) con los compuestos de la fórmula general (II), utilizando agentes de acoplamiento adecuados, tales como tetrafluoroborato de 0-(benzotriazol-1-il)-NNN',N-tetrametiluronio (TBTU), dimetilaminopiridina (DMAP), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), hidroxibenzotriazol (HOBt.H<sub>2</sub>O), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl) y similares en presencia de bases orgánicas, tales como DIPEA, TEA, piridina, y similares, en disolventes, tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida, diclorometano, cloroformo y similares, o sus mezclas adecuadas a temperatura ambiente.

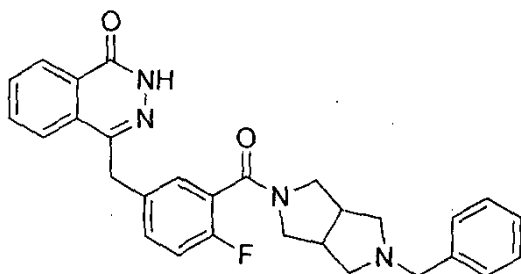
[0060] La presente invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes que se proporcionan a título de ejemplo de la presente invención y no deben interpretarse, de ninguna manera, como limitantes del alcance de la presente invención. Se entenderá que las otras realizaciones que no se ejemplifican se pueden llevar fácilmente a la práctica por un experto en la materia utilizando su capacidad habitual después de la lectura de los ejemplos específicos proporcionados a continuación. Dichos cambios/alteraciones/modificaciones, etc., que pueden ser necesarios para realizar el alcance completo de la presente invención tal como se ha descrito y se reivindica en la presente invención, están dentro del alcance de una persona experta en la técnica.

[0061] A menos que se especifique lo contrario, los datos espectrales de <sup>1</sup>H RMN proporcionados en los ejemplos se registran utilizando un espectrómetro de 400 MHz (Bruker Topspin 2.0) y se indican en escala δ. El tetrametil silano se utiliza como patrón interno.

### Ejemplo 1

Síntesis de 4-(3-(5-benciloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)-ftalazin-1(2H)-ona.

[0062]



[0063] A una solución de ácido 2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoico (1 g, 3,35 mmol) en DMF seca (15 ml) se añadió TBTU (1,292 g, 4,02 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A ésta se añadieron 2-benciloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol (0,678 g, 3,35 mmol) y DIPEA (1,32 ml, 6,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El avance de la reacción se comprobó mediante TLC mediante el uso de una fase móvil de metanol al 5% en cloroformo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes se evaporaron en un evaporador rotatorio a presión reducida hasta el sólido bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ("flash") usando como eluyente cloroformo:metanol (97:3) para dar 4-(3-(5-benciloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona como un sólido blanco (1,19 g, 74%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,59 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,6 Hz y 0,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 5,29-7,24 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,9 (dd, 1H), 2,60-2,8 (m, 3H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,1 (m, 1H).

### Ejemplo 2

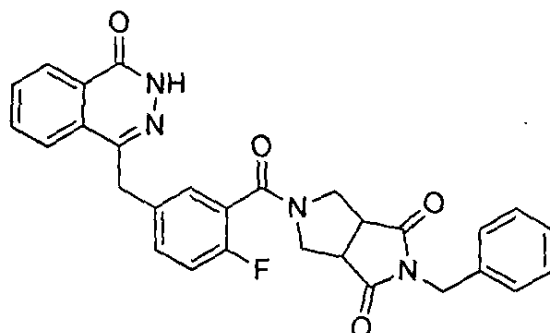
2-bencil-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H, 3aH)-diona.

[0064]

5

10

15



[0065]  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,80-7,89 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,13-7,40 (m, 7H), 4,55 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,15-4,17 (d ancho, 1H), 3,50-3,62 (m, 4H), 3,37-3,40 (d ancho, 1H).

### Ejemplo 3

4-(4-fluoro-3-(1,4,5,6-tetrahydropirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona.

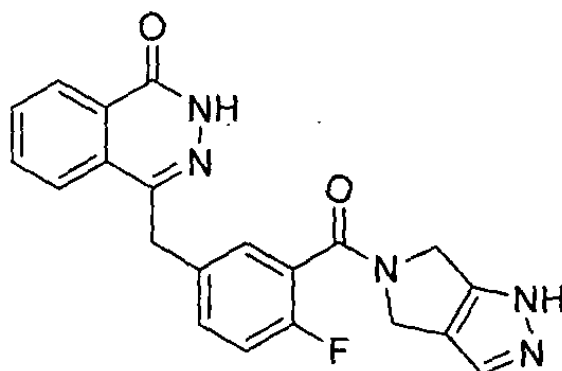
25

[0066]

30

35

40



[0067]  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,74 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,97 (dd,  $J = 8$  y  $3,6$  Hz, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,42-7,59 (m, 3H), 7,25 (t,  $J = 9$  Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,25-4,29 (d ancho, 2H).

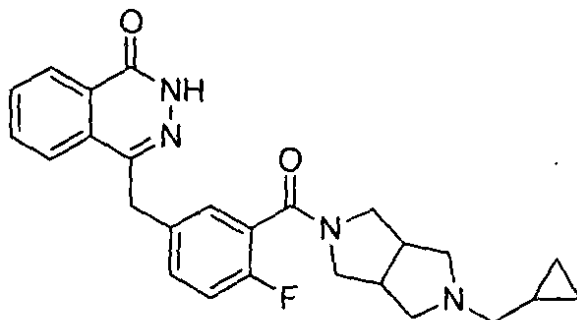
### Ejemplo 4

[0068] 4-(3-(5-ciclopropanocarbonil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-carbonil-2)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona.

50

55

60



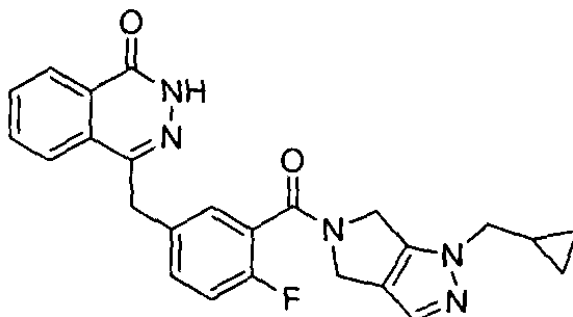
[0069]  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,24 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,96 (dd,  $J = 8$  y  $4,8$  Hz, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,40 (dd,  $J = 6,8$  y  $5,2$  Hz, 2H), 7,23 (dd,  $J = 9,6$  y  $3,6$  Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,89-3,90 (t ancho, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,11-3,16 (m, 2H), 2,90-3,0 (m, 1H), 1,17-1,25 (m, 1H), 0,69-0,72 (t ancho, 4H).

65



**Ejemplo 5**

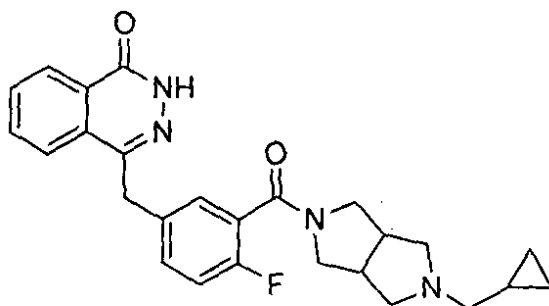
4-(3-(1-(ciclopropilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

**[0070]**

**[0071]** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,77 (s ancho, 1H), 8,30 (d, 7,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, 7,6 y 4,8 Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 2H), 7,46-7,58 (m, 3H), 7,24-7,29 (t ancho, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,25-4,29 (d ancho, 2H), 4,0 (d, 7,2 Hz, 2H), 1,12-1,19 (m, 1H), 0,35-0,47 (m, 4H).

**Ejemplo 6**

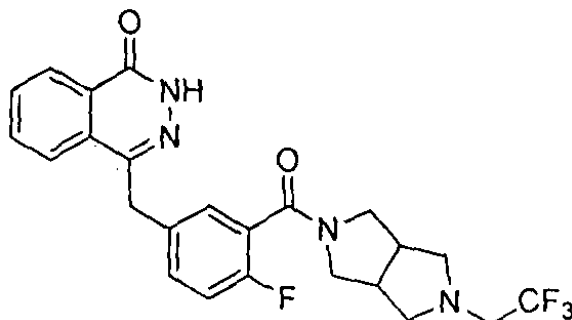
4-(3-(5-(ciclopropilmetil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

**[0072]**

**[0073]** 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 8,44-8,47 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 7,35 (dd, 6,4 y 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,0-7,05 (t ancho, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,75-3,76 (d ancho, 2H), 3,45-3,47 (m, 1H), 2,88-3,24 (m, 4H), 2,36-2,52 (m, 5H), 0,98 (s ancho, 1H), 0,56-0,58 (d ancho, 2H), 0,19-0,58 (d ancho, 2H).

**Ejemplo 7**

4-(4-fluoro-3-(5-(2,2,2-trifluoroetil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

**[0074]**

**[0075]** 1H RMN (400 MHz, en CDCl<sub>3</sub>): δ 10,28 (s, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 7,70 = 7,77 (m, 3H), 7,36 (dd, 6,4 y 2,4,

1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,86-3,91 (m, 1 H), 3,61-3,65 (m, 1 H), 3,48-3,53 (m, 1 H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,0-3,07 (m, 1H), 2,86-2,99 (m, 1H), 2,69-2,82 (m, 3H), 2,50-2,53 (m, 1H)

**Ejemplo 8**

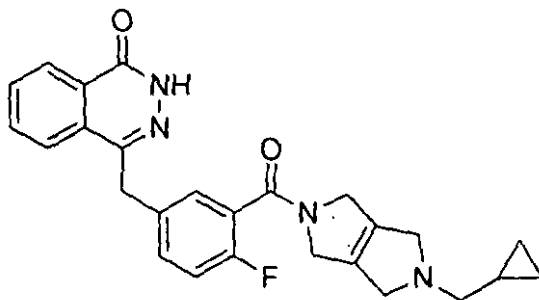
5 4-(3-(5-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0076]

10

15

20



25 [0077] 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 7,6 Hz y 1,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 10,4 Hz y 5,2 Hz, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,78-3,46 (m, 3H), 3,42 (s, 1H), 2,69-2,66 (m, 2H), 1,0-0,7 (m, 1H), 0,5-0,035 (m, 2H), 0,2 (m, 2H).

**Ejemplo 9**

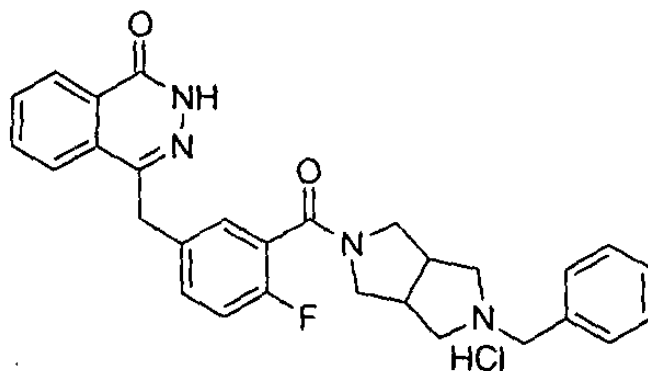
30 Clorhidrato de 4-(3-(5-benciloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0078]

35

40

45



50 [0079] 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  12,62 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,32-7,98 (m, 1H), 7,87-7,61 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 4,39-4,31 (m, 4H), 3,72 (d, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,73-2,49 (m, 2H).

**Ejemplo 10**

55 4-(4-fluoro-3-(5-(2-((3-fluorofenil)tio)-2-metilpropanoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

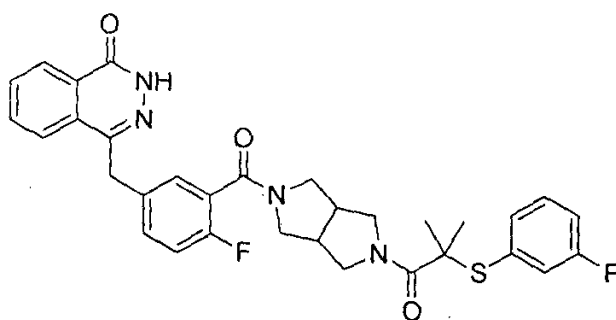
[0080]

60

65

5

10



15

[0081]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,58 (s, 1H), 8,25 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,19 (t, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,39 (t, 4H), 4,30 (s, 2H), 3,43-3,36 (m, 3H), 3,17 (d, 2H), 1,4 (s, 6H).

### Ejemplo 11

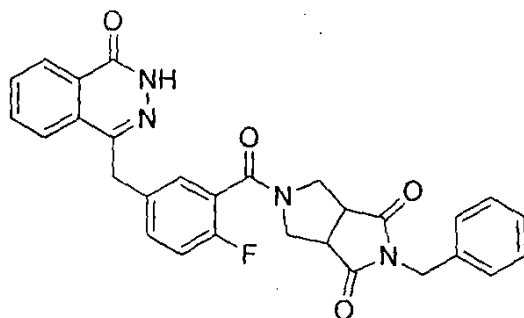
20

2-bencil-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H, 3aH)-diona

[0082]

25

30



35

[0083]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,25 (dd,  $J$  = 7,6 Hz y 0,6 Hz, 1H), 7,94 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 5,29-7,24 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,9 (dd, 1H), 2,60-2,8 (m, 3H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,1 (m, 1H)

40

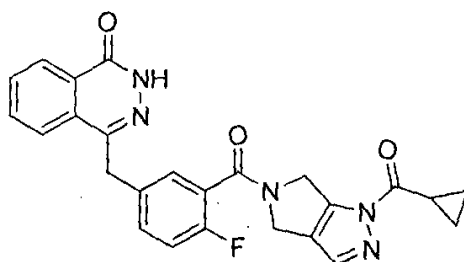
### Ejemplo 12

4-(3-(1-(ciclopropanocarbonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0084]

45

50



55

[0085]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,57-12,60 (d ancho, 2H), 8,26 (d, 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, 7,6 Hz, 1H), 7,69-7,92 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,25-7,30 (t ancho, 1H), 4,80 (s ancho, 2H), 4,37 (s ancho, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,28 (s ancho, 1H), 2,97-3,0 (m, 1H), 1,7-1,23 (m, 4H).

60

### Ejemplo 13

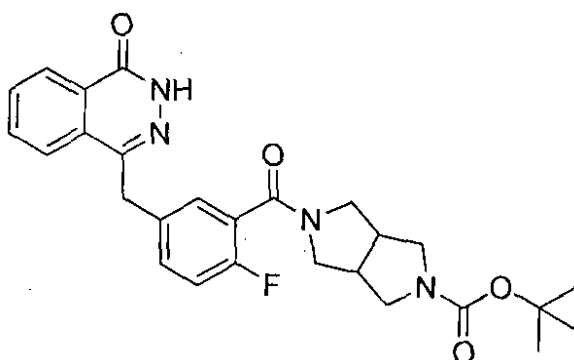
5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

65

[0086]

5

10



15 **[0087]** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,25 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,21-7,23 (t ancho, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,68 (s ancho, 1H), 3,50 (d ancho, 2H), 3,39-3,41 (d ancho, 2H), 3,00-3,03 (t ancho, 2H), 2,81-2,89 (d ancho, 2H), 1,39 (s, 9H).

#### 20 Ejemplo 14

20

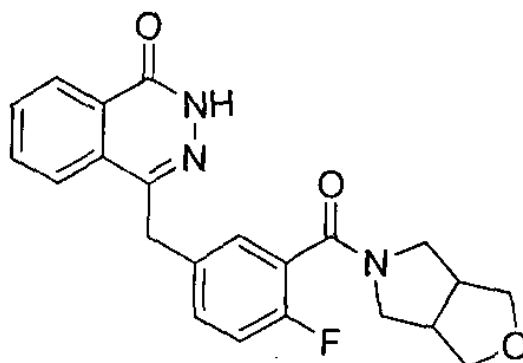
4-(4-fluoro-3-(hexahidro-1H-furo [3,4-c]pirrol-5-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona

25 **[0088]**

25

30

35



40 **[0089]** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,26 (dd, 7,6 y 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, 8 Hz, 1H), 7,80-7,89 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 8,35 (dd, 6,4 y 2 Hz, 1H), 7,19-7,23 (brt, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,64 -3,69 (m, 2H), 3,33-3,55 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 2H), 2,91-3,07 (m, 2H).

#### 45 Ejemplo 15

45

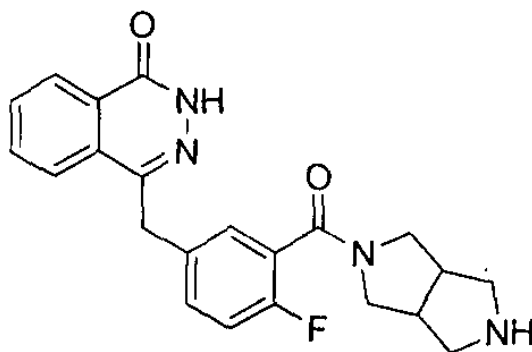
4-(4-fluoro-3-(octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona

50 **[0090]**

50

55

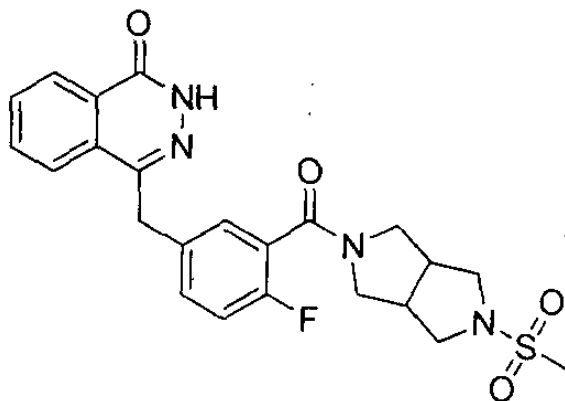
60



65 **[0091]** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  12,60 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6 y 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 2,77-2,96 (m, 2H), 2,58-2,73 (m, 4H), 2,41-2,44 (m, 1H).

**Ejemplo 16**

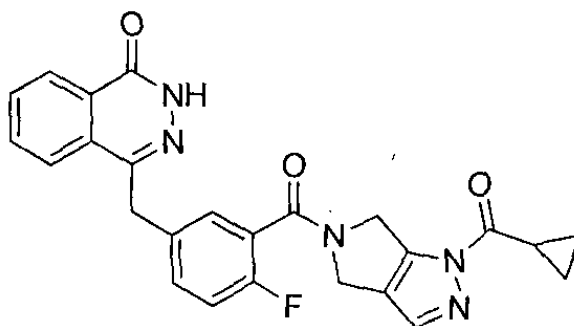
4-(4-fluoro-3-(5-(metilsulfonil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

**[0092]**

**[0093]** RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,58 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8 y 1,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,39-7,41 (d ancho, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 5H), 2,98-3,15 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).

**Ejemplo 17**

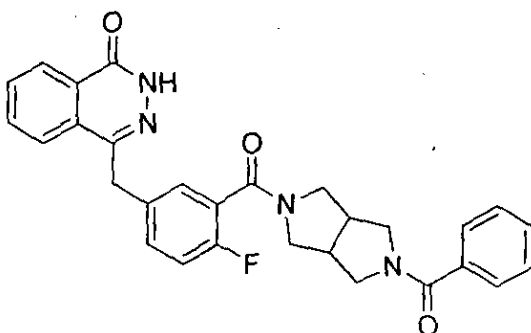
4-(4-fluoro-3-(1-(metilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

**[0094]**

**[0095]** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,59 (d ancho, 1H), 8,26 (d, 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, 8 Hz, 1H), 7,72-7,90 (m, 3H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 4,81 (s ancho, 1H), 4,58 (s ancho, 2H), 4,34 (s ancho, 1H), 3,52-3,57 (d ancho, 3H).

**Ejemplo 18**

4-(3-(5-benzoiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

**[0096]**

[0097]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,59 (s, 1 H), 8,25 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,80-7,96 (m, 3H), 7,23-7,50 (m, 7H), 7,21-7,23 (m, 1H), 4,30- 4,33 (d ancho, 2H), 3,38-3,75 (m, 5H).

**Ejemplo 19**

5

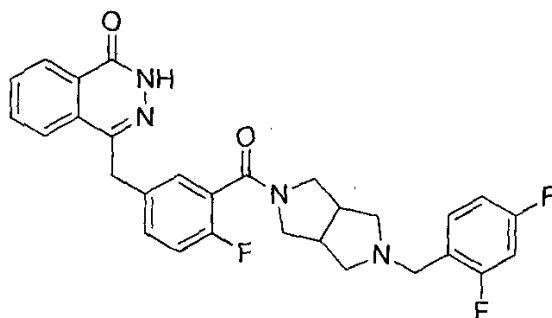
4-(3-(5-(2,4-difluorobencil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0098]

10

15

20



25

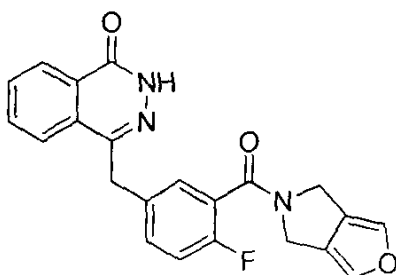
**Ejemplo 20**

4-(3-(5,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirrol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0100]

35

40



45

[0101]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,26 (dd,  $J = 7,6$  Hz y 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,53 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,41-7,40 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,26 (s, 2H).

**Ejemplo 21**

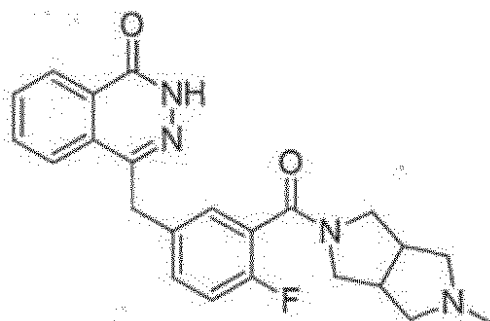
50

4-(4-fluoro-3-(5-metiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0102]

55

60



65

[0103]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,90 (s, 1H), 8,44-8,47 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 7,27-7,52 (m, 2H), 6,99-7,04 (q ancho, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,62-3,64 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,19-3,21 (m, 1H), 2,73 -2,97

(m, 4H).

**Ejemplo 22**

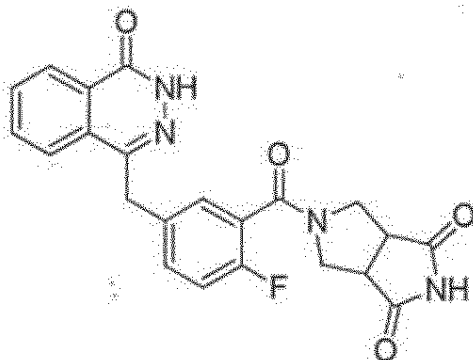
5 5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H, 3aH)-diona

[0104]

10

15

20



25 [0105] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,58 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6 Hz y 0,8 Hz, 1H), 7,87-7,96 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 6,4 Hz y 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,24 (t ancho, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,09-4,12 (d ancho, 1H), 3,38-3,58 (m, 5H).

**Ejemplo 23 (no reivindicado)**

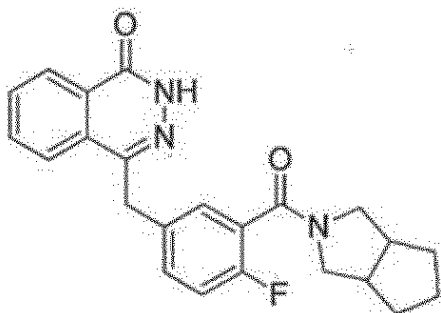
30 4-(4-fluoro-3-(octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0106]

35

40

45



50 [0107] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,04 (s, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,24-7,33 (t ancho, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 6,99-7,03 (t ancho, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,79-3,84 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,0-3,04 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 2H), 1,49-1,88 (m, 6H).

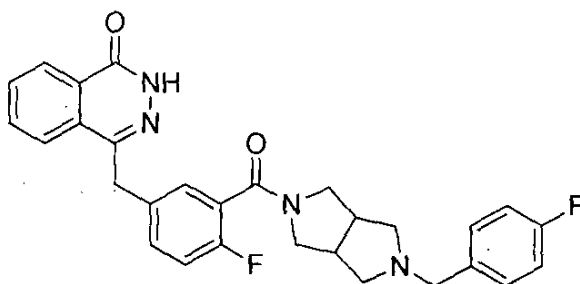
**Ejemplo 24**

55 4-(4-fluoro-3-(5-(4-fluorobencil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil) bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0108]

60

65

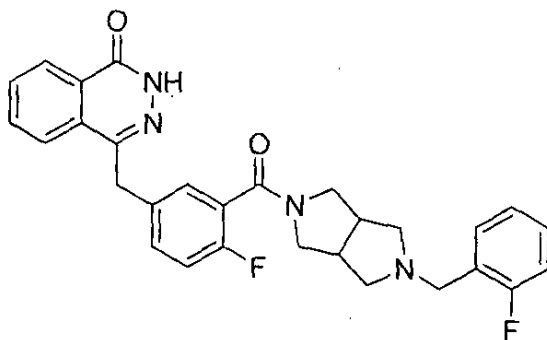


[0109] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,18 (s, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 6,96-7,04 (m, 3H), 4,27 (s, 2H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,45-3,64 (m, 4H), 3,13-3,17 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,62-2,63 (m, 1H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,28-2,31 (m, 1H).

### Ejemplo 25

4-(4-fluoro-3-(5-(2-fluorobencil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0110]

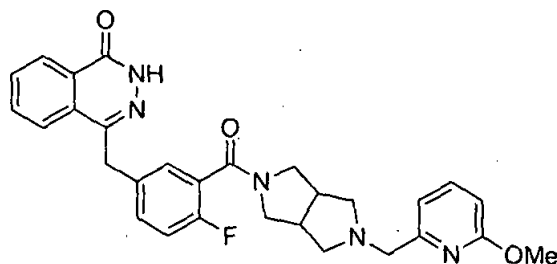


[0111] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,09 (s, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 2H), 6,99-7,12 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 3H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 2,8-2,9 (m, 2H), 2,67-2,69 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,33-2,36 (m, 1H).

### Ejemplo 26

4-(4-fluoro-3-(5-(2-(4-(4-fluoro-3-(5-((6-metoxipiridin-2-il)metil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0112]



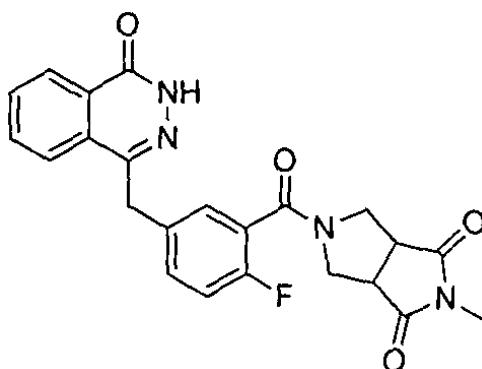
[0113] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,19 (s, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,0-7,04 (t ancho, 1H), 6,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 2,60-2,79 (m, 5H), 2,08-2,44 (m, 1H).

### Ejemplo 27

5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)-2-metil-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3 (2H, 3aH)-diona

[0114]



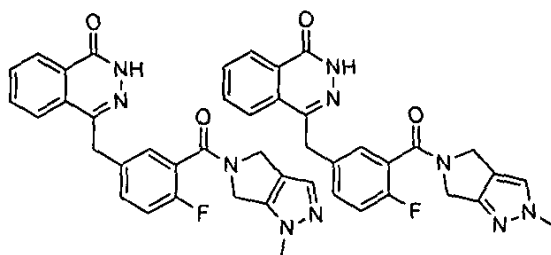


[0115] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,17 (s, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,2-7,6 (m, 1H), 4,45-4,49 (d ancho, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,0 (s, 3H).

### Ejemplo 28

Mezcla del compuesto 4-(4-fluoro-3-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3-yl)pirazol-5-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona con 4-(4-fluoro-3-(2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol-3-yl)pirazol-5-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona (1:3)

[0116]

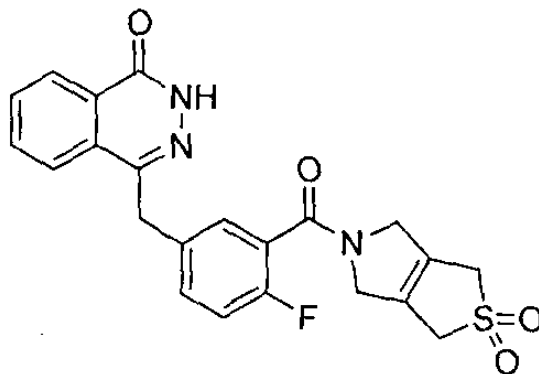


[0117] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,59 (s, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,23-7,27 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,23-4,27 (d ancho, 2H), 3,82 (s, 3H).

### Ejemplo 29

4-(3-(2,2-dióxido-3,4,5,6-tetrahidro-1H-tieno[3,4-c]pirrol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0118]



[0119] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,58 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 14 Hz y 6,8 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,45-7,44 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,35-4,32 (d, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,007 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).

### Ejemplo 30

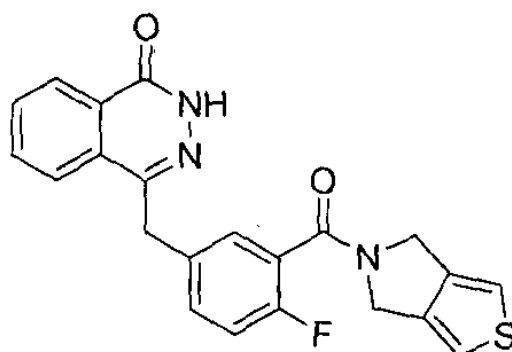
4-(3-(5,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirrol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0120]

5

10

15



[0121] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,58 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8 Hz y 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,29 (s, 2H).

Ejemplo 31

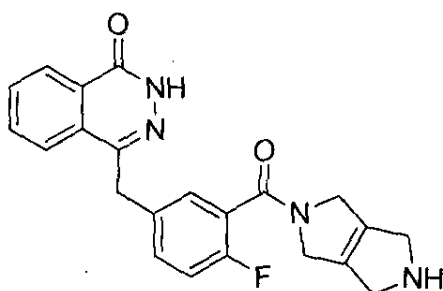
4-(4-fluoro-3-(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0122]

30

35

40



[0123] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,59 (s, 1H), 8,26 (m, J = 7,6 Hz y 1,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,22-7,21 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,26-4,19 (d, 2H), 3,96-3,87 (d, 2H), 3,63-3,59 (d, 2H), 3,58-3,48 (d, 2H).

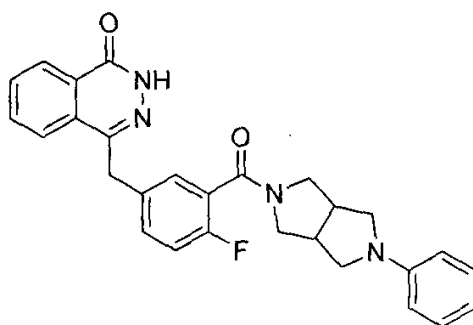
Ejemplo 32

4-(4-fluoro-3-(5-feniloctahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0124]

55

60



[0125] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,58 (s, 1H), 8,25 (dd, 7,6 y 1,2 Hz, 1H), 7,95 (d, 7,6 Hz, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 3H), 6,62 (t, 7,6 Hz, 1H), 6,52 (d, 8 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,74-3,79 (m,



[0131] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,02 (s, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H), 7,69-7,79 (m, 3H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,04-7,17 (m, 2H), 4,73-4,77 (d ancho, 2H), 4,37-4,39 (d ancho, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,89-3,90 (d ancho, 2H).

### Ejemplo 36

5

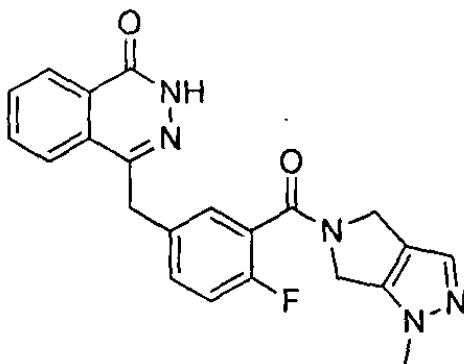
4-(4-fluoro-3-(1-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona

[0132]

10

15

20



25

[0133] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,98 (s, 1H), 8,44-8,47 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,06-7,30 (m, 2H), 4,72-4,78 (d ancho, 2H), 4,37-4,44 (d ancho, 2H), 4,28-4,29 (d ancho, 2H), 3,73-3,85 (d ancho, 3H).

### Ejemplo 37

30

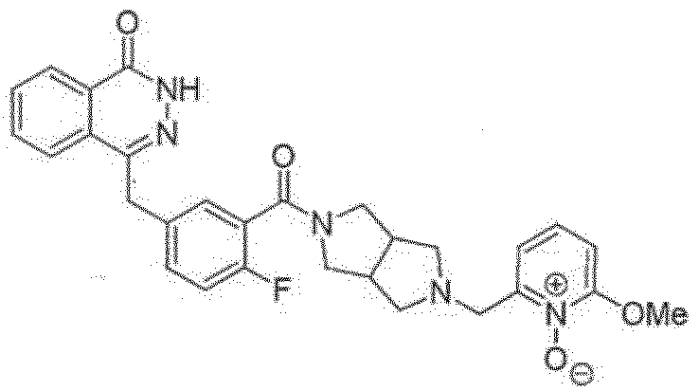
2-((5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-6-metoxipiridina-1-óxido

[0134]

35

40

45



50

[0135] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,70 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,83-8,91 (m, 3H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,40-4,41 (d ancho, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70-3,73 (d ancho, 1H), 3,37-3,47 (m, 3H), 3,12-3,25 (m, 3H), 2,99-3,02 (d ancho, 1H).

### Ejemplo 38

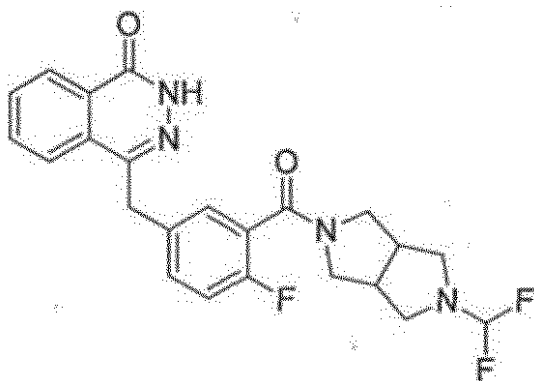
55

4-(3-(5-(difluorometil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0136]

60

65

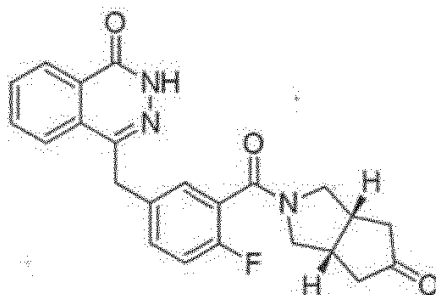


[0137]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,25 (s, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 3H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,1-7,5 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H), 2,92-2,95 (m, 1H).

20 **Ejemplo 39 (no reivindicado)**

4-(4-fluoro-3-((3aR, 6aS)-5-oxooctahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona

25 [0138]

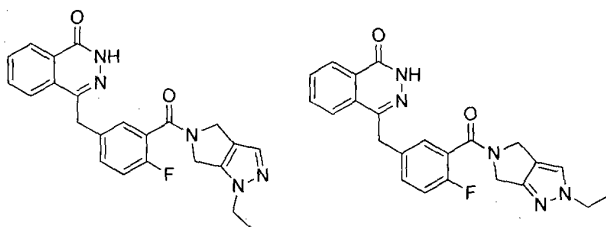


40 [0139]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,63 (s, 1H), 8,47-8,49 (m, 1H), 7,72-7,81 (m, 3H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,2-7,4 (t ancho, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,95-4,00 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,18-3,22 (m, 1H), 2,94-3,10 (m, 2H), 2,44-2,61 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,8-2,18 (m, 1H).

45 **Ejemplo 40**

Mezcla de 1 y 2 etil 4-(3-(2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0140]



60 [0141]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,60 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,99 (dd,  $J = 7,6$  Hz y 4 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,61-7,42 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,52-4,43 (d, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,28-4,20 (t, 2H), 4,14-4,8 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 1,67-1,10 (m, 6H).

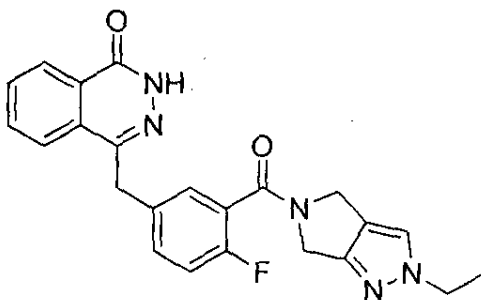
65 **Ejemplo 41**

4-(3-(2-etil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0142]

5

10



15 [0143]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,26 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 5,25 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,26 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 1,36-1,32 (m, 3H).

Ejemplo 42

20

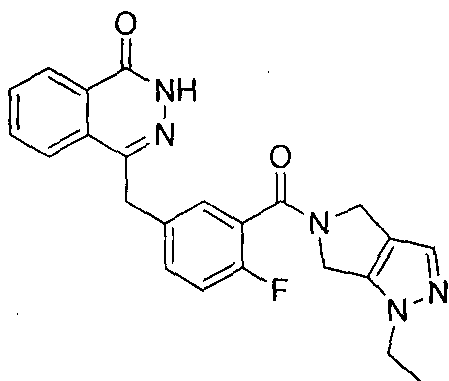
4-(3-(1-etil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0144]

25

30

35



40 [0145]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,37-10,34 (d, 2H), 8,47-8,45 (dd, 1 H), 7,82-7,22 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,13-6,99 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,37-4,31 (d, 2H), 4,15 (q, 2H), 1,48 (t, 2 H), 1,37 (t, 1H).

Ejemplo 43

45

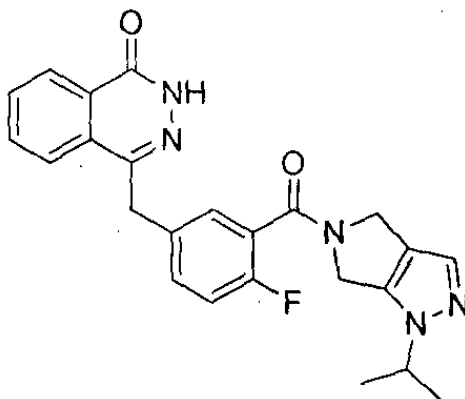
4-(4-fluoro-3-(1-isopropil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c] pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0146]

50

55

60



65 [0147]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,56 (s, 1H), 8,24 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,30-4,26

(m, 1H), 4,16 (s, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,23 (t, 3H).

**Ejemplo 44**

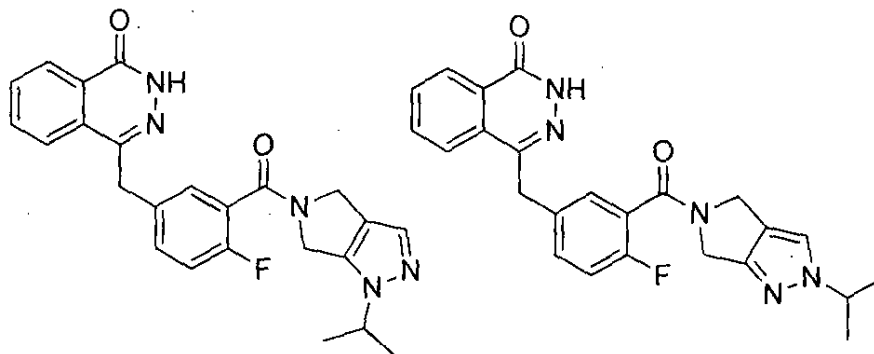
5 Mezcla de (1 y 2 de isopropilo) 4-(4-fluoro-3-(1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0148]

10

15

20



25

[0149] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,58 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 1,40 (dd, 5H), 1,25 (t, 1H).

**Ejemplo 45**

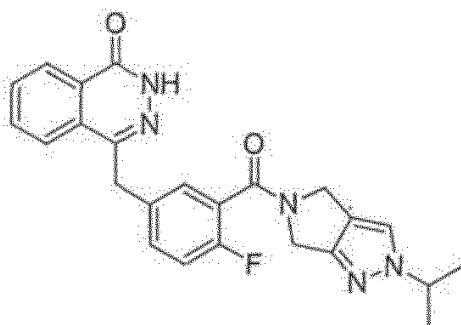
4-(4-fluoro-3-(2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

30

[0150]

35

40



45

[0151] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,57 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz y 1,2 Hz, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,64-7,50 (d, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 1,40-1,38 (dd, 6H).

**Ejemplo 46 (no reivindicado)**

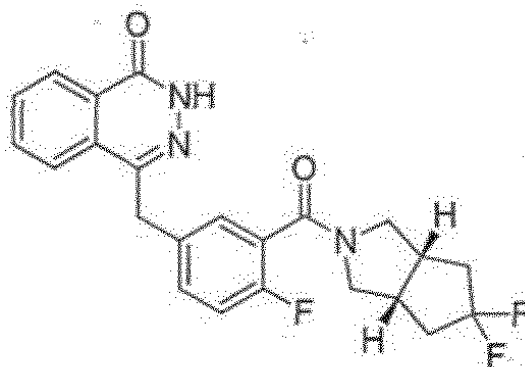
50 4-(3-((3aR, 6aS)-5,5-difluorooctahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0152]

55

60

65

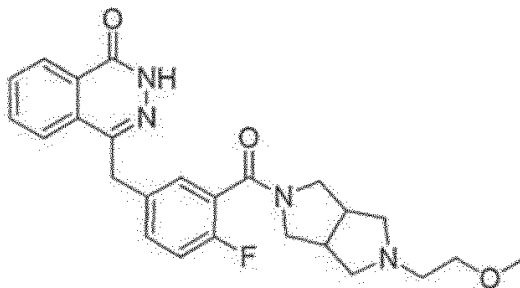


[0153] 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,07 (s, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,1-7,5 (t ancho, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,26-2,45 (m, 2H), 1,87-2,08 (m, 2H).

**Ejemplo 47**

4-(4-fluoro-3-(5-(2-metoxietil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona

[0154]

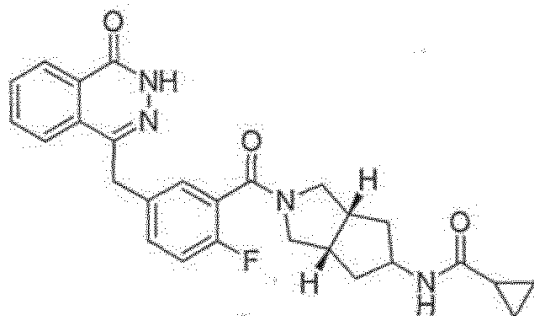


[0155] 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,25 (s, 1H), 8,44-8,47 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 6,99-7,04 (t ancho, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,64-3,79 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,16-3,18 (d ancho, 1H), 2,80-2,97 (m, 2H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,41-2,42 (d ancho, 1H).

**Ejemplo 48 (no reivindicado)**

N-((3a*R*,6a*S*)-2-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)benzoil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)ciclopropanocarboxamida

[0156]

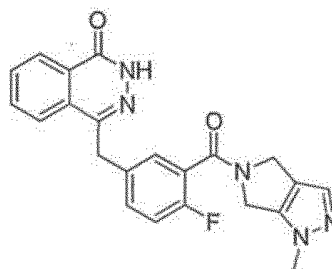


[0157] 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,38 (s, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 6,98-7,03 (t ancho, 1H), 5,57 (d ancho, 1H), 4,40-4,42 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,06-3,10 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 1H), 1,00-1,03 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 1H), 0,73-0,75 (m, 2H)

**Ejemplo 50**

Bromhidrato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona

[0158]





[0159] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,005-7,92 (m, 1H), 7,911-7,87 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,78-3,66 (d ancho, 3H).

5

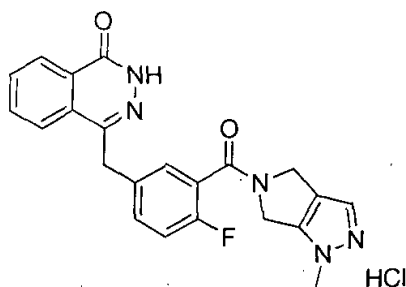
**Ejemplo 51**

Clorhidrato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

10 [0160]

15

20



25

[0161] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,59-12,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,15-7,27 (brd, 1H), 4,53-4,69 (d ancho, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,21-4,42 (d ancho, 2H), 3,66-3,78 (d ancho, 3H).

**Ejemplo 52**

Sulfato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

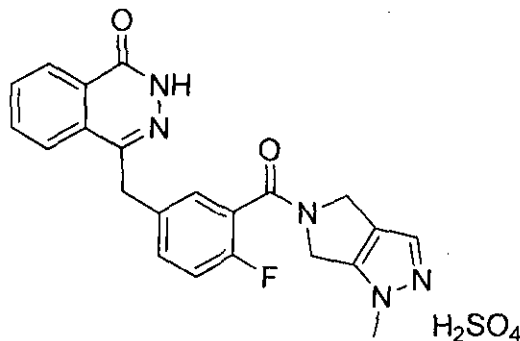
30

[0162]

35

40

45



[0163] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,59-12,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (m, 1H).

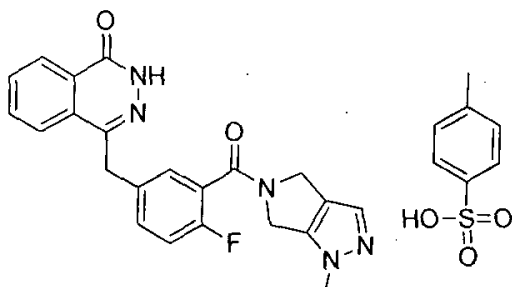
50 **Ejemplo 53**

4-Metilbencenosulfonato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

55 [0164]

60

65

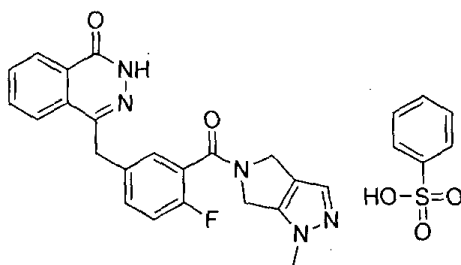


[0165] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,59-12,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,904 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 4H), 7,3-7,28 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)

#### Ejemplo 54

Bencenosulfonato de 4-(4-fluoro-3-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona

[0166]

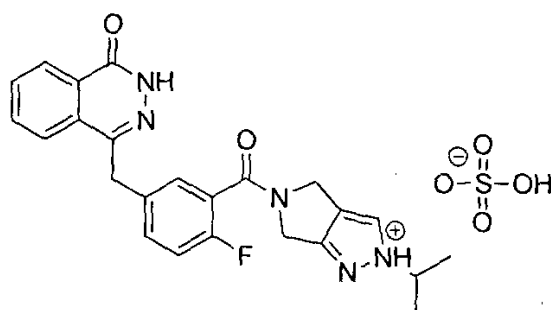


[0167] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,59-12,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H), 7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,15-7,34 (m, 7H), 4,53-4,69 (d ancho, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,21-4,41 (d ancho, 2H), 3,66-3,78 (d ancho, 3H).

#### Ejemplo 55

Hidrogenosulfato de 5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)benzoil)-2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c]pirazol-2-io

[0168]

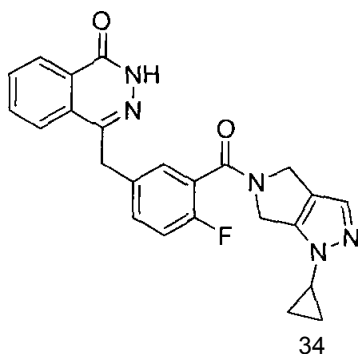


[0169] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,58 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8 Hz y 1,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,6 Hz y 2,4 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,64-7,51 (d ancho, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,29-4,24 (d ancho, 2H), 1,40-1,38 (d ancho, 4H).

#### Ejemplo 56

4-(3-(1-ciclopropil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c]pirazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0170]

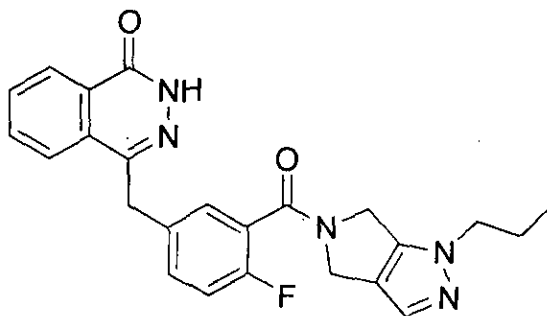


**[0171]** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98-7,37 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,57-3,44 (m, 1H), 0,98-0,82 (m, 4H).

**[0172]** Los siguientes compuestos se pueden sintetizar siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 1 y se consideran que están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

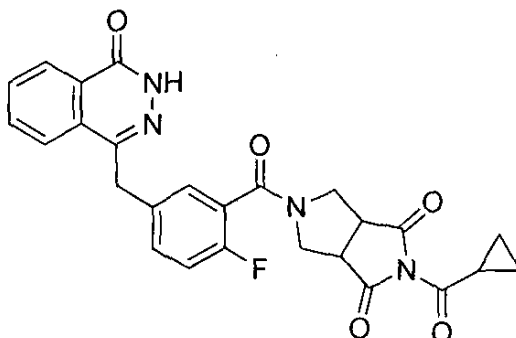
4-(4-fluoro-3-(1-propil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona

**[0173]**



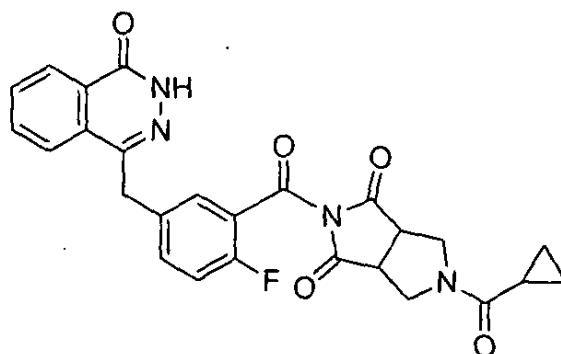
2-(ciclopropanocarbonil)-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H, 3aH)-diona

**[0174]**



5-(ciclopropanocarbonil)-2-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H, 3aH)-diona

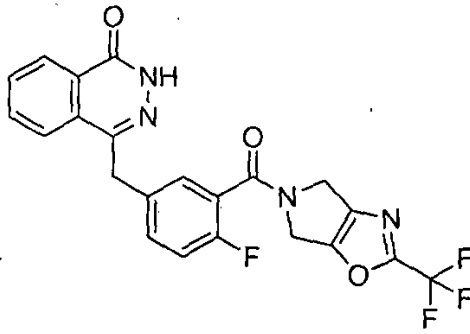
**[0175]**



4-(4-fluoro-3-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-carbonil)encil)ftalazin-1(2H)-ona

**[0176]**

5

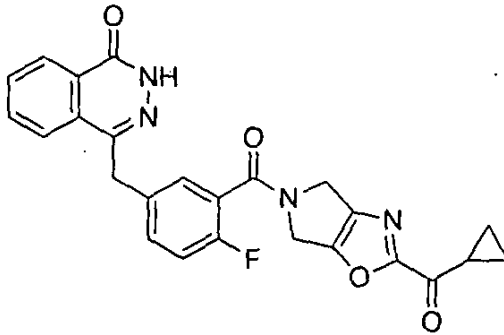


10

15 4-(3-(2-(ciclopropanocarbonil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-5-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0177]

20



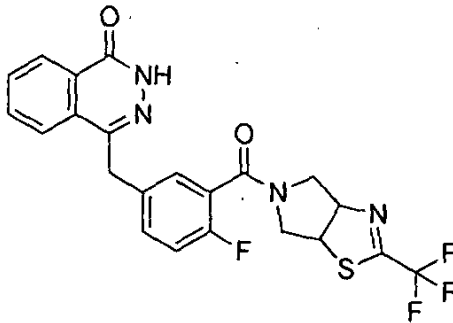
25

30

4-(4-fluoro-3-(2-(trifluorometil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d]tiazol-5-carbonil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0178]

35



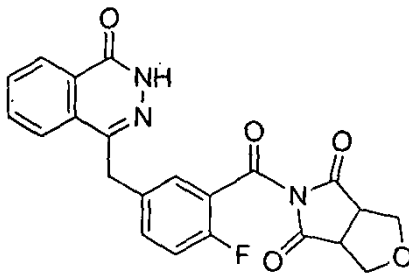
40

45

50 5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-4,6(5H,6aH)-diona

[0179]

55



60

65 5-(ciclopropanocarbonil)-2-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)pirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,5H)-diona

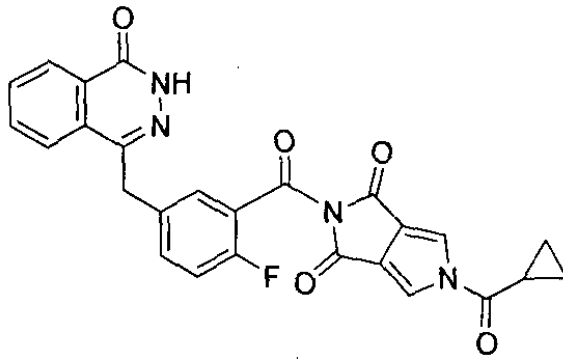
a

[0180]

5

10

15



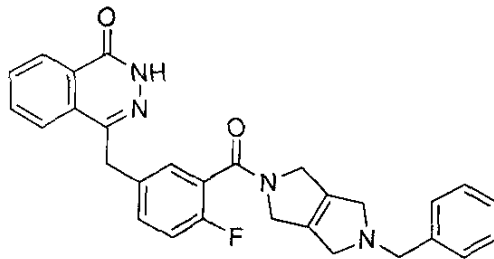
4-(3-(5-bencil-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

[0181]

20

25

30



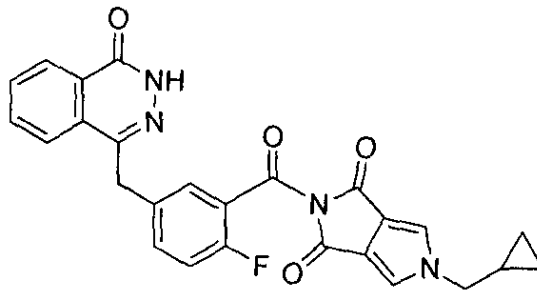
5-(ciclopropilmetil)-2-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)pirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,5H)-diona

35

[0182]

40

45



4-(3-(5-(ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

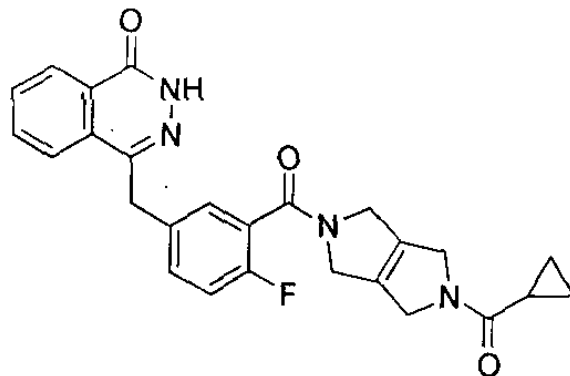
50

[0183]

55

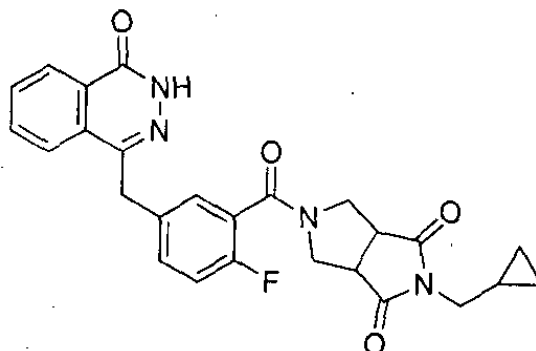
60

65



2-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

[0184]



## 20 Estudio *in vitro* de actividad biológica

### Estudio *in vitro*

[0185] Se evaluó la potenciación de la actividad de destrucción celular del sulfonato de metil metano (MMS) por los compuestos seleccionados de acuerdo con la presente invención en la línea celular MCF-7 obtenida del National Centre for Cell Science, Pune, utilizando el ensayo MTT según el protocolo general descrito en *Methods in Molecular Biology*, Volumen 43, *In vitro Toxicity Testing Protocol*, Capítulo 6, páginas: 137-149. Los compuestos se ensayaron para la actividad de PARP 1 basándose en el porcentaje de supervivencia celular de células MCF-7 con el agente alquilante MMS.

[0186] Los compuestos se ensayaron para la actividad inhibidora de PARP-1 utilizando el kit de ensayo de PARP colorimétrico universal HT obtenido de Trevigen, siguiendo el protocolo del fabricante.

[0187] Los resultados de los compuestos se proporcionan en la Tabla 1.

[0188] El resultado de la Tabla 1 muestra que se encontró que los compuestos poseen actividad inhibidora de PARP 1, por tanto, tienen potencial para desarrollarse como compuestos para uso terapéutico.

### Estudio *in vivo*

[0189] En base a los datos *in vitro*, se evaluó la capacidad de los compuestos seleccionados para potenciar la actividad antitumoral del agente quimioterapéutico de metilación, temozolomida, en un modelo de tumor SW 620.

[0190] Se trataron animales que llevaban tumores de xenoinjerto SW 620 con los compuestos en combinación con TMZ (50 mg/kg, po) una vez al día durante 5 días consecutivos, después de lo cual se dejaron crecer los tumores. Se observó una inhibición considerable de los volúmenes tumorales en comparación con la del grupo de solo TMZ para las combinaciones de TMZ más compuestos (valores promedio proporcionados como volúmenes tumorales relativos (RTV) [Tabla 2]. Los compuestos no exacerbaron la toxicidad sistémica de TMZ, con una pérdida de peso corporal promedio máxima del 9-10% en el día 6 con plena recuperación del peso corporal en 3 días y sin mortalidad, lo que indica que la terapia de combinación fue bien tolerada por los compuestos en el régimen de dosificación.

[0191] Se utilizaron ratones hembra desnudos atímicos para estudios antitumorales *in vivo*. Se implantaron células de tumor colorrectal SW620 ( $1 \times 10^7$  células por animal) s.c. en un flanco de cada ratón. Cuando los tumores eran palpables (10-12 días después de la implantación), los animales fueron tratados (n = 6-8/grupo) con cinco dosis diarias de temozolomida administrada por vía oral como una suspensión en metil celulosa al 0,5% a 50 mg/kg solo o en combinación con cinco administraciones diaria por vía oral de inhibidor de PARP a diferentes dosis. Se midió el crecimiento tumoral utilizando mediciones con calibrador de dos dimensiones. El volumen del tumor se calculó utilizando la ecuación  $a^2 \times b/2$ , donde a es la medición más pequeña y b es la más grande. Los datos se presentan como la mediana de los volúmenes tumorales relativos (RTV), que se definen como el volumen del tumor calculado dividido por el volumen del tumor calculado en el día inicial del tratamiento (día 0). Por lo tanto, en el día 0, el valor RTV es 1 y RTV4 es cuando el tumor es cuatro veces mayor que su valor inicial. Los animales de control se trataron con vehículo solo (15 tween 80 en metil celulosa). Retraso en el crecimiento del tumor (TGD) = Tiempo hasta RTV4 en el grupo tratado - tiempo hasta RTV4 del control.

Tabla 1: Actividad de PARP-1 *in vitro*

Compuesto	Actividad de PARP-1 in vitro IC50 (nM) <sup>a</sup>	Compuesto	Actividad de PARP-1 in vitro IC50 (nM) <sup>a</sup>
Olaparib	8,39 ± 2,3	Compuesto 29	18,43
Compuesto 1	11,54	Compuesto 30	9,87
Compuesto 2	8,41	Compuesto 31	24,25
Compuesto 3	14,55	Compuesto 32	11,54
Compuesto 6	46,71	Compuesto 33	28,5
Compuesto 7	38,63	Compuesto 34	11,68
Compuesto 9	23,97	Compuesto 35	29,87
Compuesto 12	14,15	Compuesto 36	27,87
Compuesto 14	46,45	Compuesto 38	90,95
Compuesto 15	11,64	Compuesto 39	54,52
Compuesto 16	103,68	Compuesto 40	9,9
Compuesto 17	30,27	Compuesto 41	8,9
Compuesto 19	34,41	Compuesto 42	48,6
Compuesto 20	11,78	Compuesto 43	55,1
Compuesto 21	22,56	Compuesto 44	19,87
Compuesto 22	20,22	Compuesto 45	13,8
Compuesto 23	67,85	Compuesto 46	27,8
Compuesto 24	9,85	Compuesto 47	48,3
Compuesto 25	27,81	Compuesto 48	74,5
Compuesto 26	35,95	Compuesto 54	15,4
Compuesto 27	12,47	Compuesto 55	13,23
Compuesto 28	20,73		

<sup>a</sup>Las IC<sub>50</sub> de PARP son estimaciones calculadas a partir de una curva de dosis-respuesta de 4 puntos.

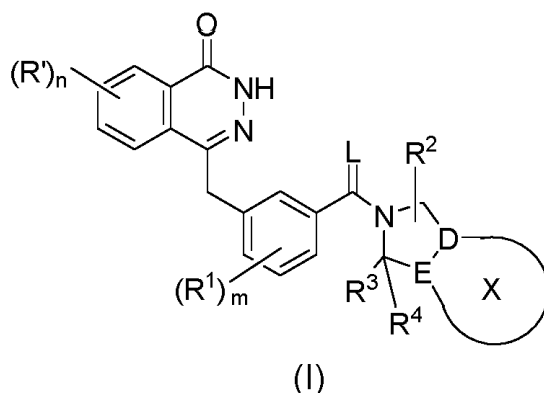
- 5 **Tabla 2:** Eficacia antitumoral in vivo de compuestos en combinación con temozolomida (TMZ) en un modelo de tumor SW620<sup>b</sup>.

Compuestos	Mediana del tiempo hasta RTV4 (días)	Retraso en el crecimiento del tumor
Vehículo (control)	10	
Temozolomida (50 mg/kg, po)	22	12
TMZ (50 mg/kg, po) + ejemplo 20 (50 mg/kg, po)	43	33
TMZ (50 mg/kg, po) + ejemplo 35 (10 mg/kg, po)	50	40
TMZ (50 mg/kg, po) + ejemplo 36 (10 mg/kg, po)	37	27
TMZ (50 mg/kg, po) + ejemplo 36 (30 mg/kg, po)	44	34
TMZ (50 mg/kg, po) + ejemplo 36 (100 mg/kg, po)	65	55

- 10 <sup>b</sup> Los ratones fueron dosificados oralmente diariamente durante 5 días consecutivos. Los compuestos se administraron 45 minutos antes de TMZ.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura de fórmula general (I)



en el que R<sup>1</sup> en cada caso se selecciona, de manera independiente, entre H, halógeno, o los grupos seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), haloalquilo, cicloalquilo, alquilitio o el grupo (OSO<sub>2</sub>)alquilo, en el que cada uno de estos grupos está sustituido opcionalmente, además, con sustituyentes adecuados seleccionados entre grupos hidroxilo, oxo, halógeno, tio, nitro, amino, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi;

R' en cada caso se selecciona, de manera independiente, entre halógeno, grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, tioalquilo, cicloalquilo;

m = 1-4; L = -O, -S, -NH; n = 0-4;

R<sup>2</sup> se selecciona entre grupos sustituyentes que consisten en átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, oxo, C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup> o -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en los que dichos grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos, además, con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, grupos alquilo o alcoxi;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno, de manera independiente, entre un átomo de hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, -C(O)OR<sup>5</sup>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o de manera alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman juntos un grupo oxo;

cada uno de los átomos del anillo "D" y "E" se selecciona, de manera independiente, entre átomos de C o N;

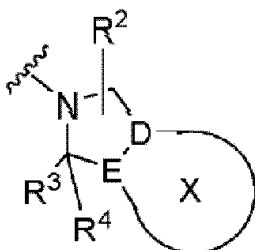
"D" y "E" están conectados entre sí para formar un anillo "X" de 5 miembros, en el que "X" se selecciona entre heterociclilo y heteroarilo, en el que heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados seleccionados entre hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, bencilo, OR<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)OR<sup>5</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, y en el que el grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o bencilo puede estar cada uno, de manera independiente, sustituido, además, con uno o más sustituyentes seleccionados entre los grupos alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -C(O)OR<sup>5</sup>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>5</sup> en cada caso se selecciona, de manera independiente, entre un átomo de hidrógeno, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico;

cada uno de R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup> en cada caso se selecciona, de manera independiente, entre H, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico;

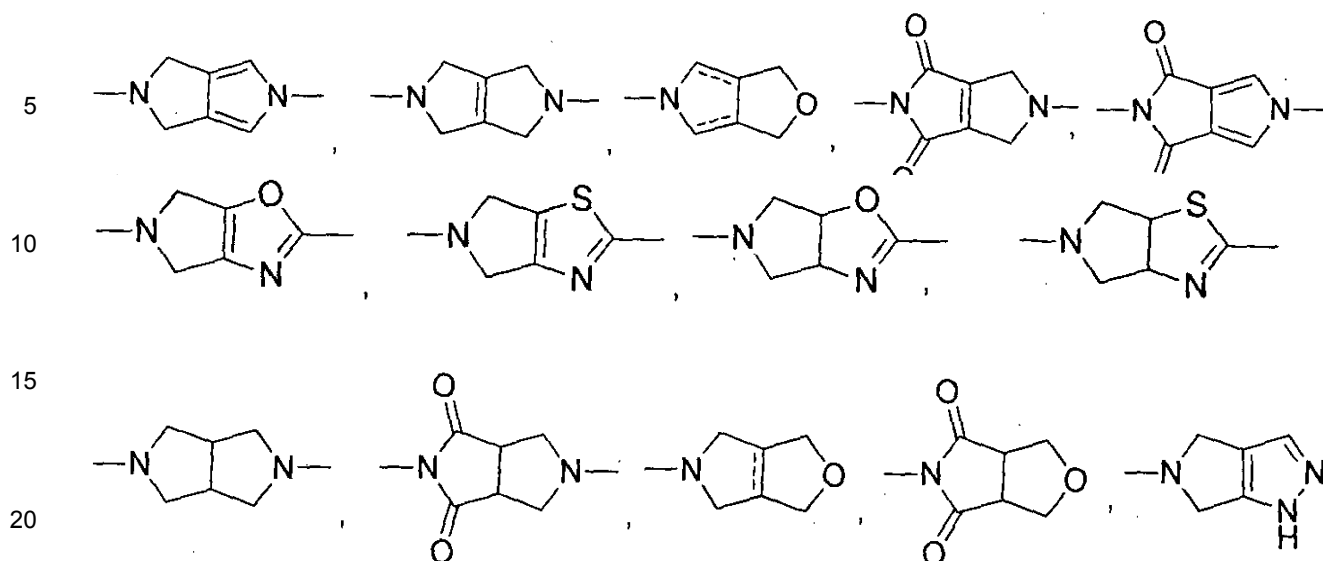
o R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo; en el que dicho anillo heterociclilo contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)<sub>q</sub>, q es 0, 1 ó 2 y p es 0, 1 ó 2.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el heterociclo que representa



se selecciona entre los siguientes anillos bicíclicos mencionados a continuación





3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que los sustituyentes en el anillo X se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, oxo, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, bencilo,  $OR^5$ ,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ ,  $C(O)R^5$ ,  $S(O)_qR^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  o  $-C(O)NR^6R^7$ , en el que cada uno de  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se han definido en la reivindicación 1, y en el que el grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o bencilo está cada uno, de manera independiente, sustituido, además, con uno o más sustituyentes seleccionados entre los grupos alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo,  $-C(O)OR^5$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $S(O)_qR^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $-OC(O)NR^6R^7$  o  $-C(O)NR^6R^7$ .

4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que los grupos "arilo" se seleccionan entre grupos fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, dihidroindenilo, bifenilo; y/o en el que el grupo heteroarilo o heteroaromático se selecciona entre grupos piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, indolinilo, indolilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, purinilo; y/o en el que el grupo heterociclilo se selecciona entre grupos aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 2-oxopiperazinilo, 3-oxopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-oxomorfolinilo, azepinilo, diazepinilo, oxapinilo, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzodihidrofuranilo, benzodihidrotienilo, pirazolopirimidonilo, azaquinazolinilo, tienopirimidonilo, quinazolonilo, pirimidonilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzotiazinilo, benzotiazinonilo, tienopiperidinilo.

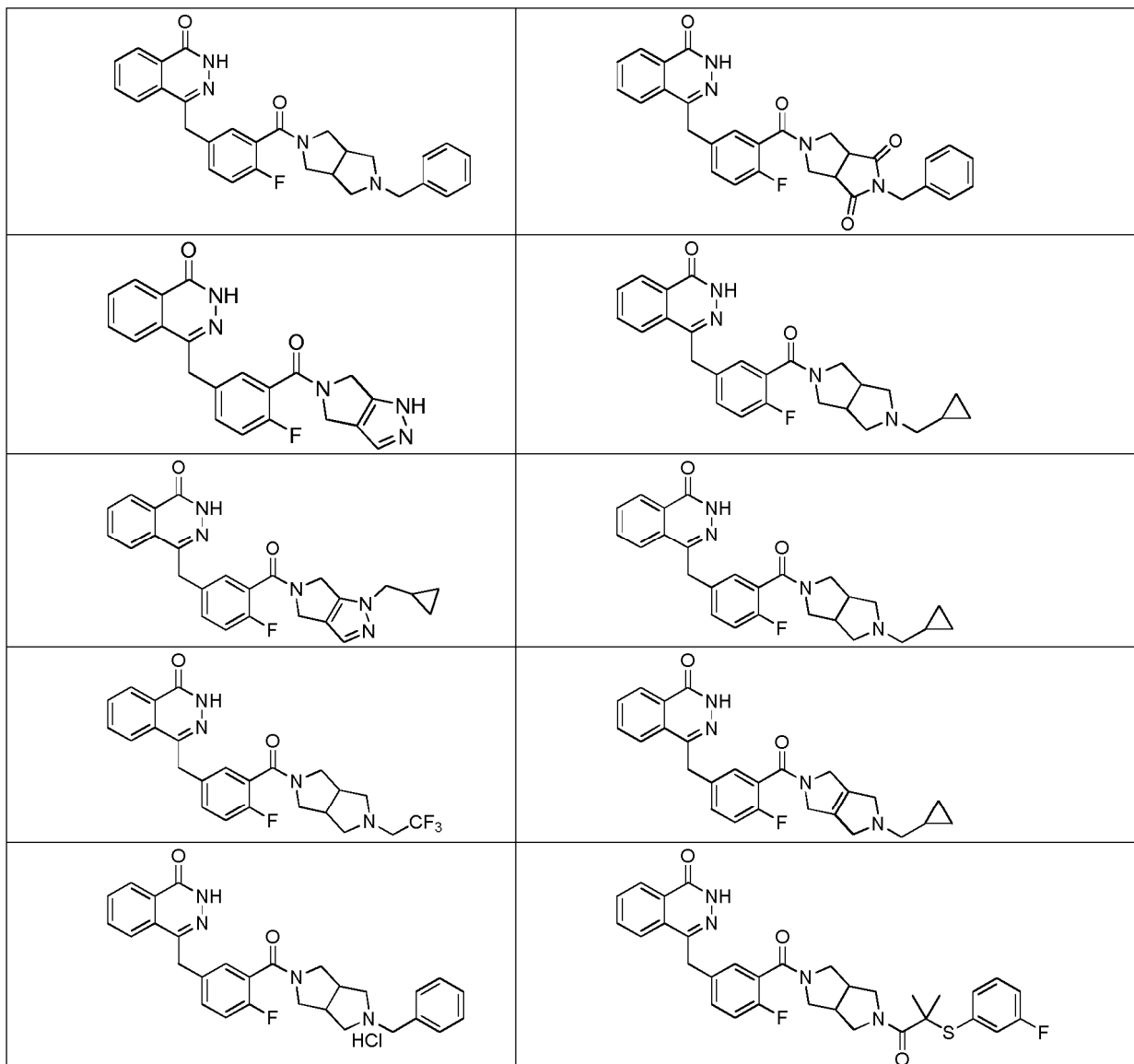
5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que los sustituyentes en los grupos arilo se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, tioalquilo, cicloalquilo; y/o en el que los sustituyentes en los grupos heteroarilo o heteroaromático se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, aralquilo, ciano, alquiltio, tioalquilo; y/o en el que los sustituyentes en los grupos heterociclilo se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, aralquilo, ciano, alquiltio, tioalquilo.

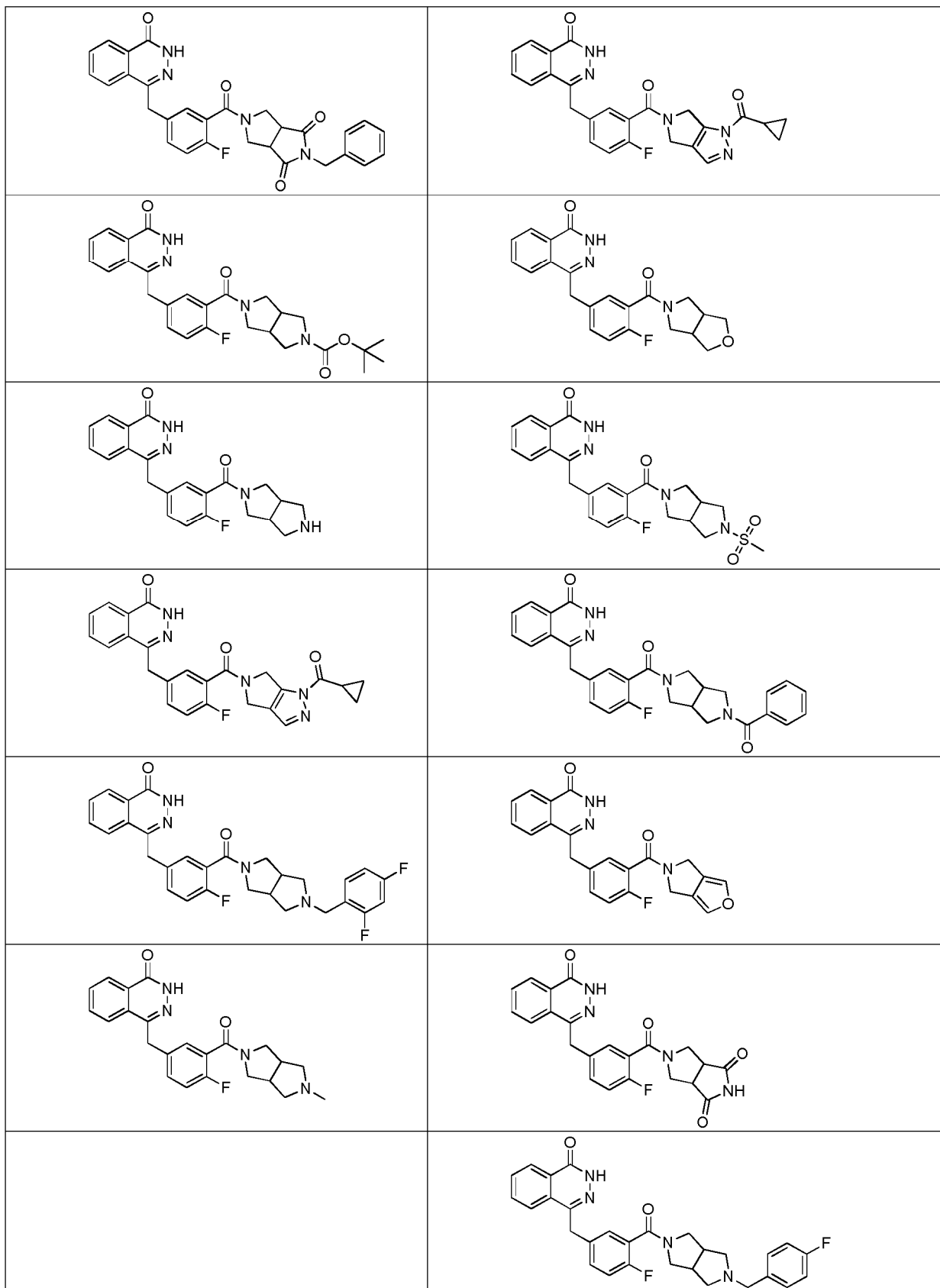
6. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

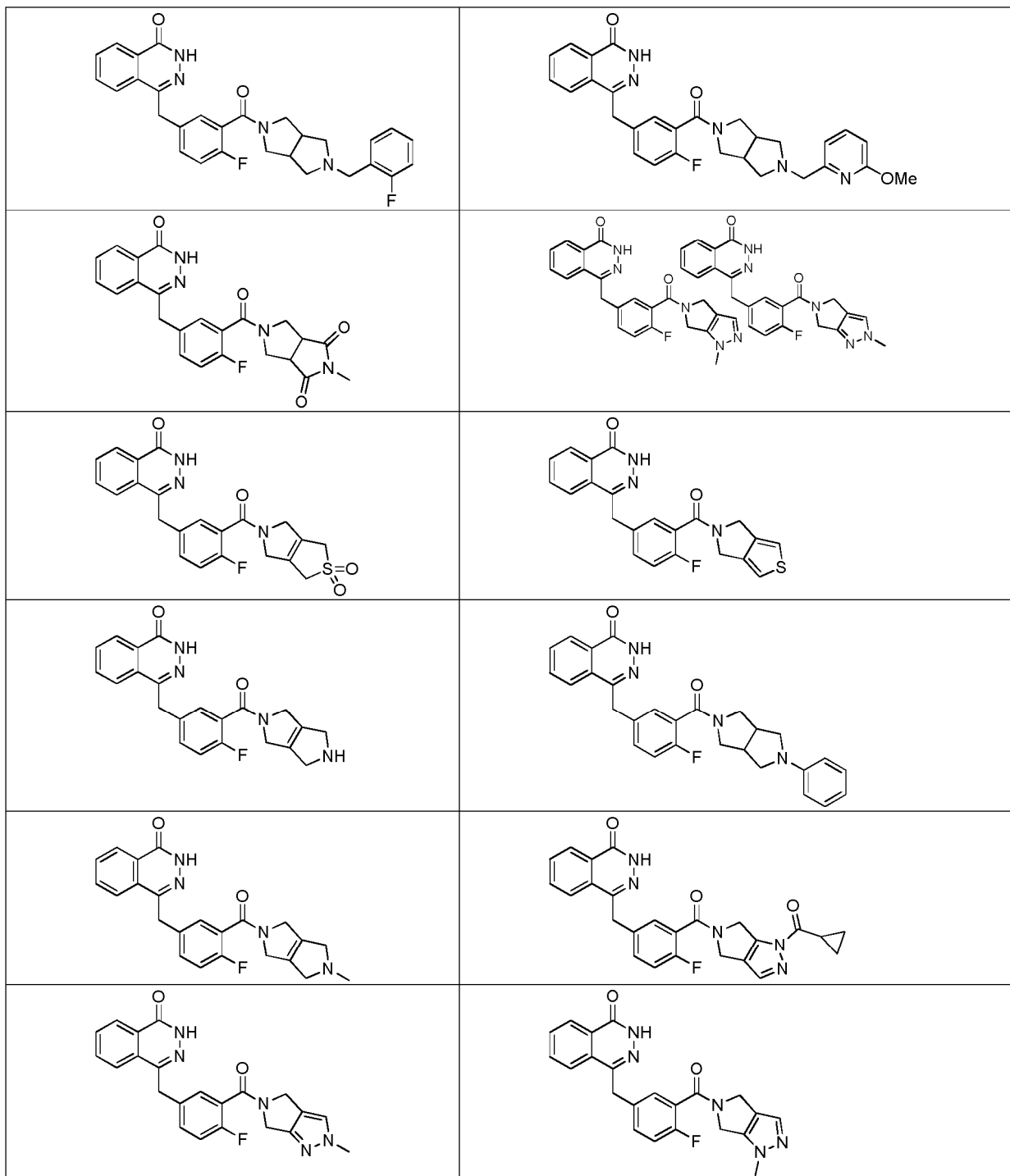
55

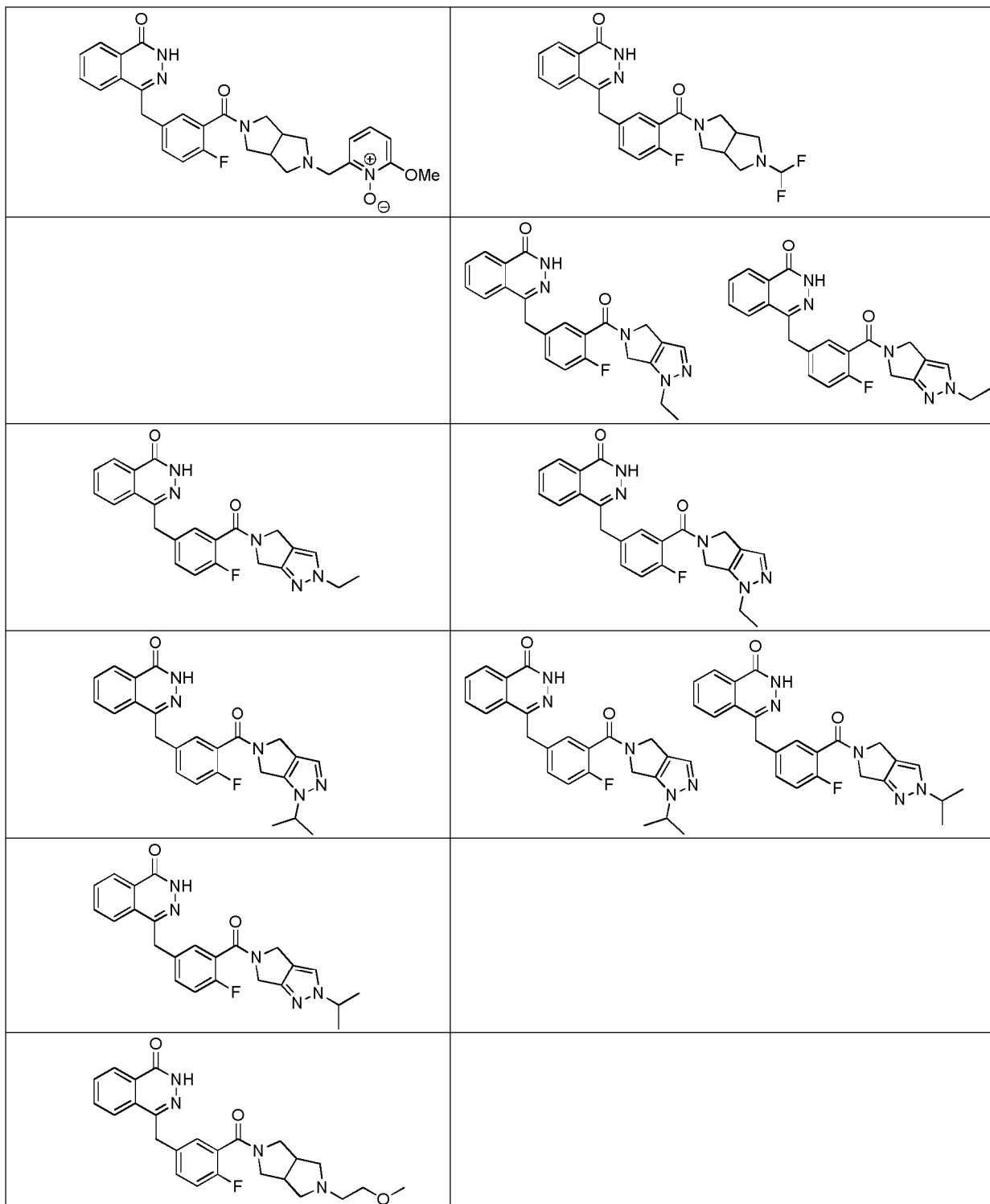
60

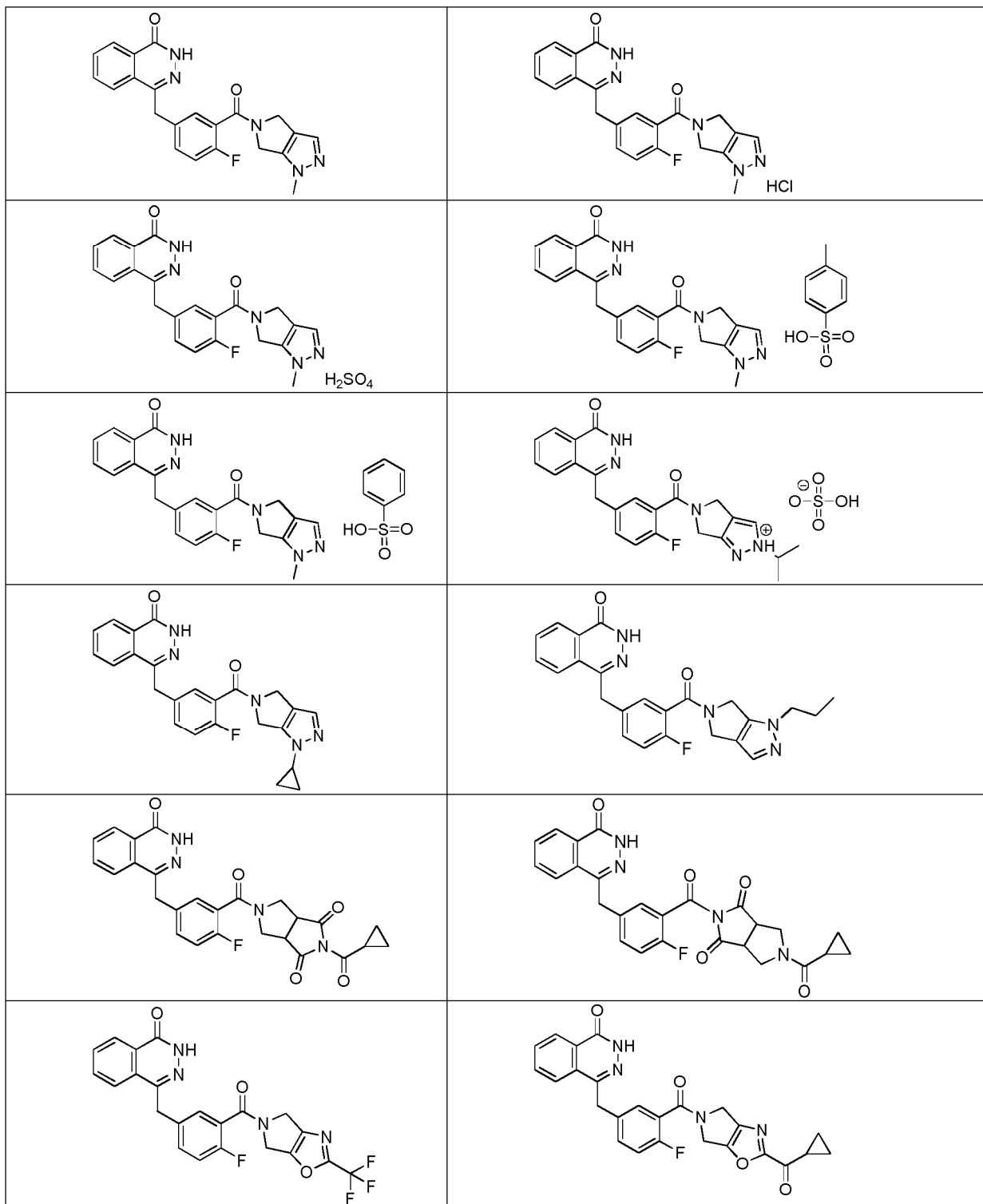
65

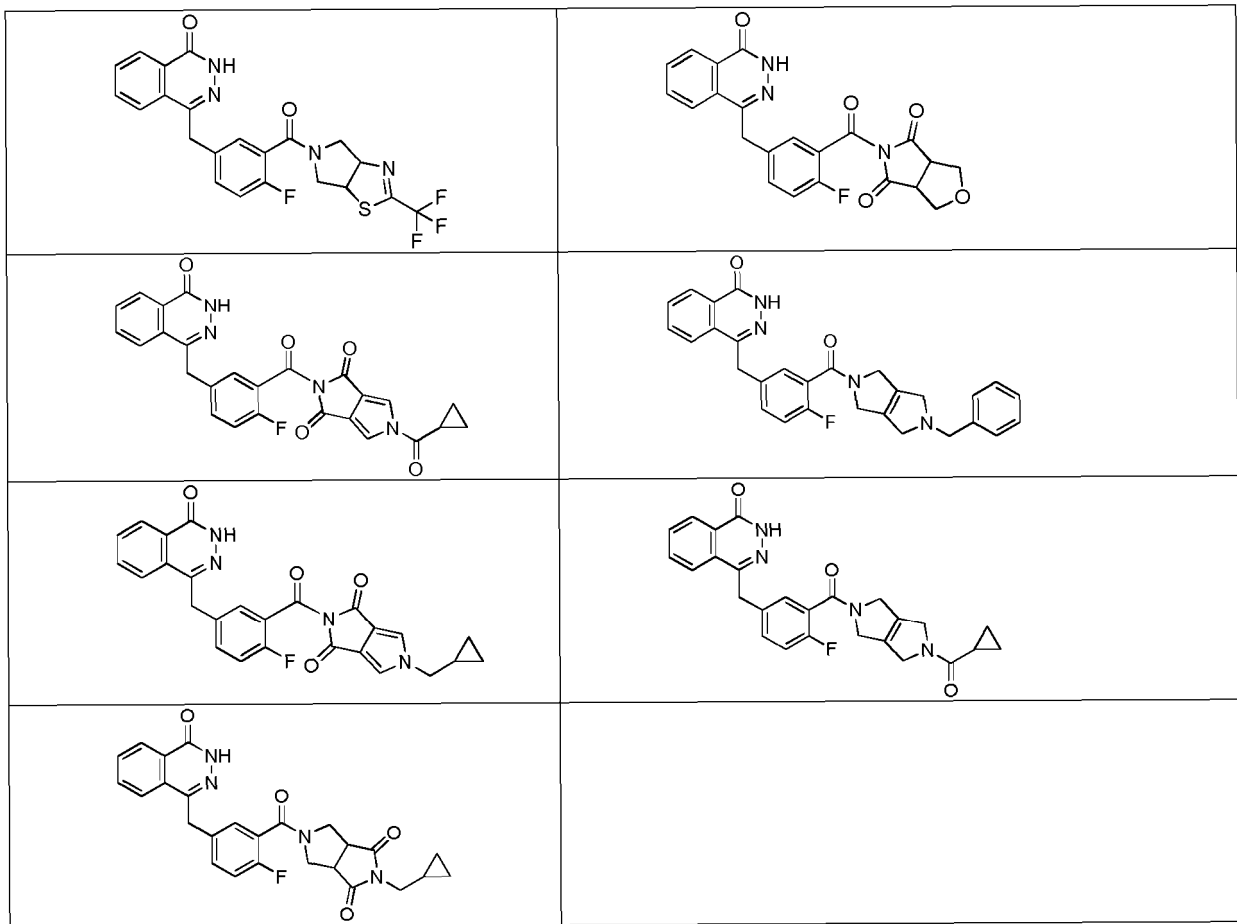




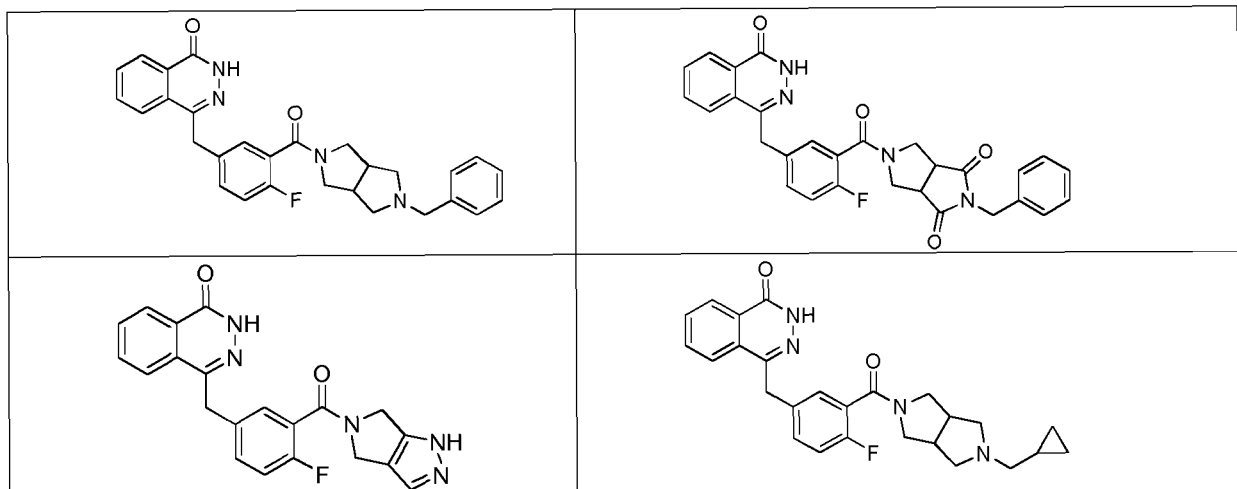


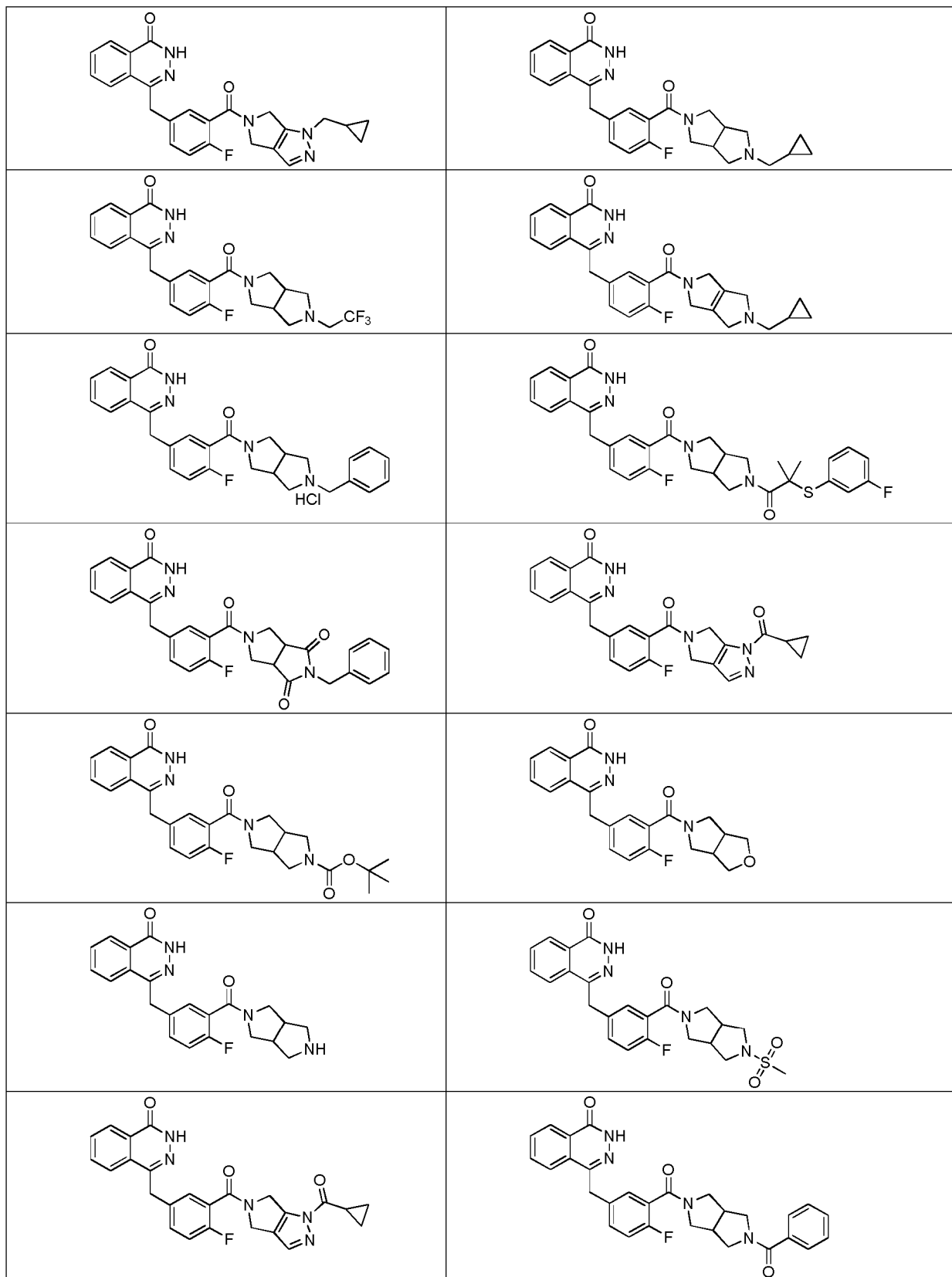




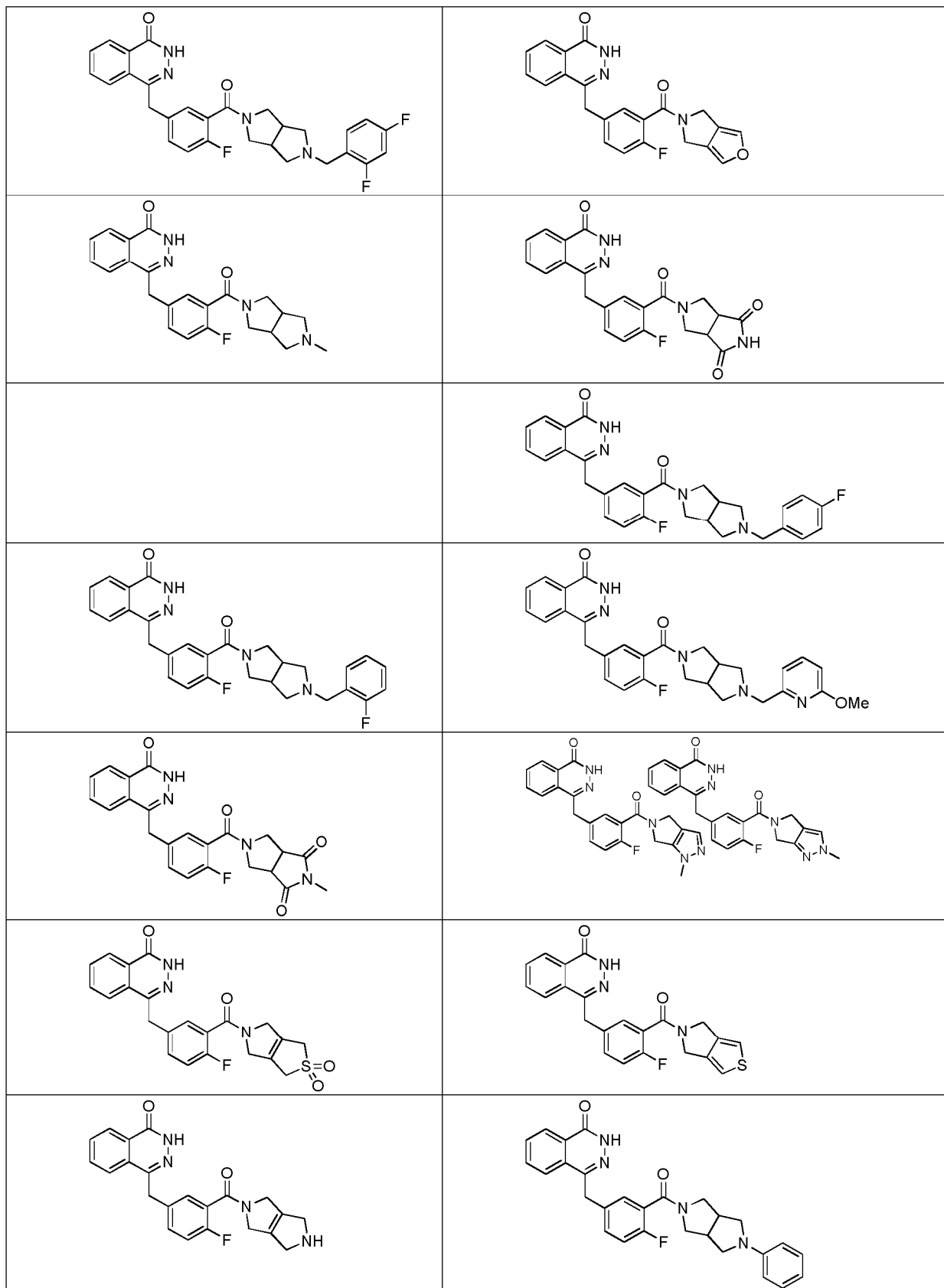


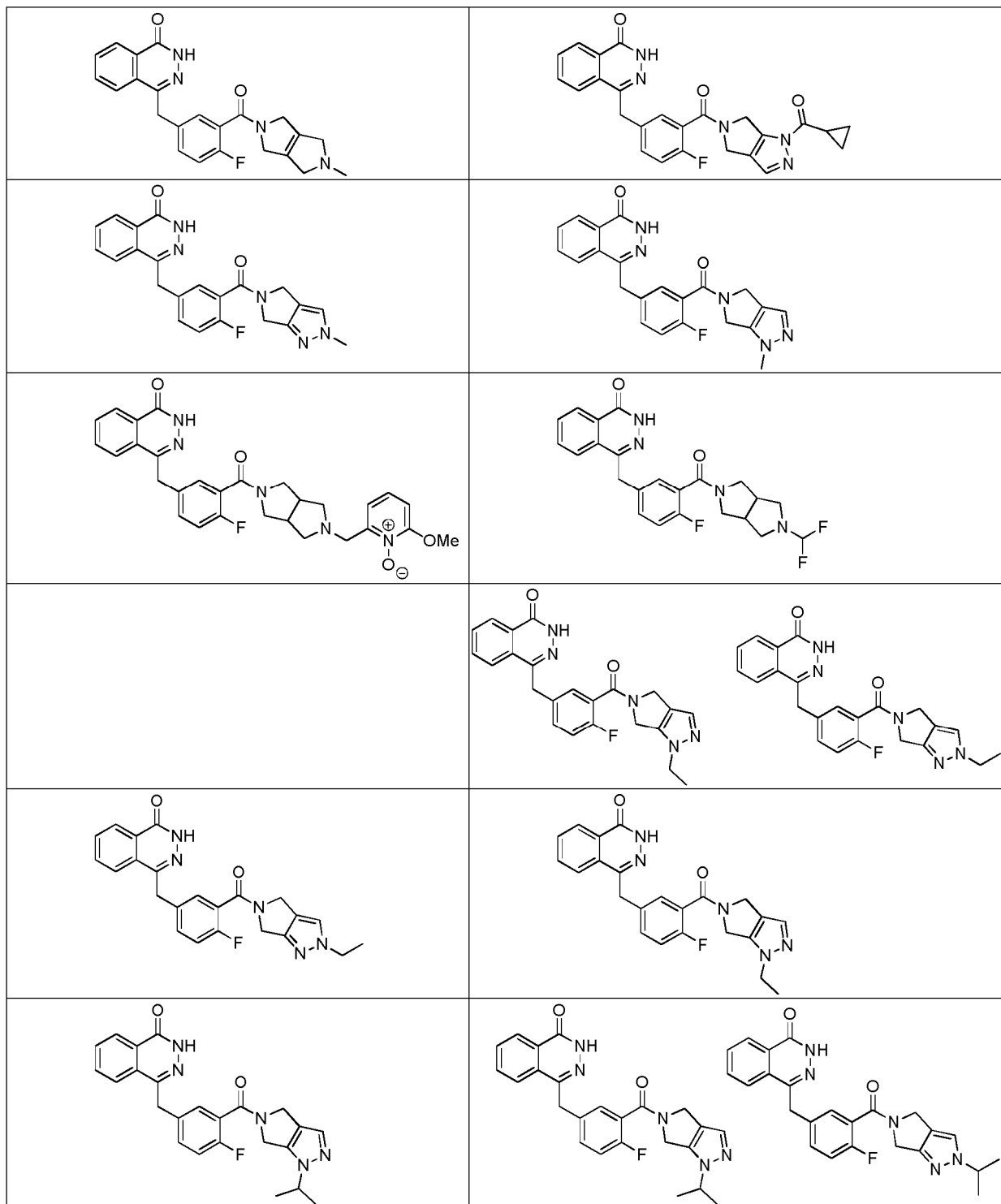
7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado del grupo que consiste en:

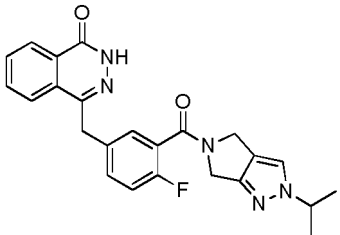
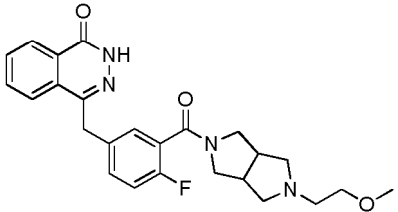
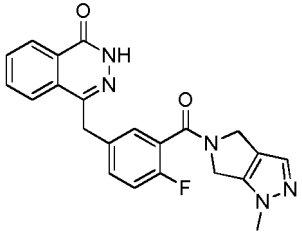
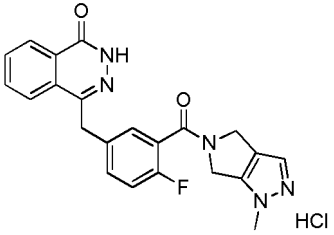
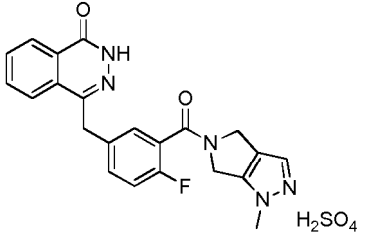
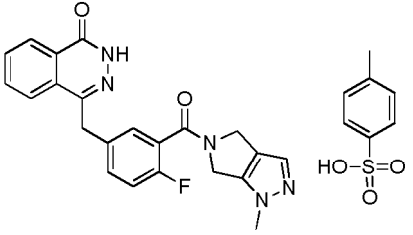
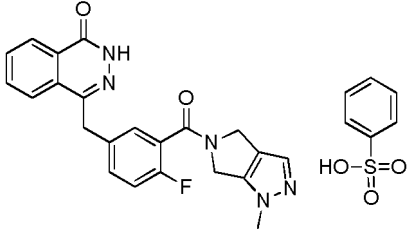
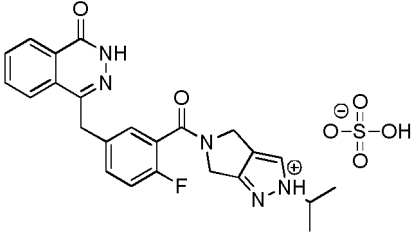
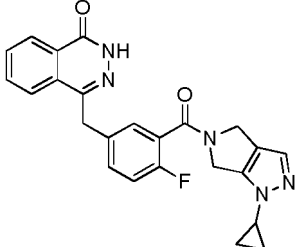










8. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes o excipientes

farmacéuticamente aceptables.

9. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para utilizar en el tratamiento del cáncer.

5 10. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento del cáncer.