

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 064**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012 PCT/EP2012/069586**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050446**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12768820 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2788351**

54 Título: **Derivados de 3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2h)-ona sustituidos como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

07.10.2011 EP 11184337

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

25.10.2017

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CASUSCELLI, FRANCESCO;
CASALE, ELENA;
MONTEMARTINI, MARISA y
PIUTTI, CLAUDIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 639 064 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazin-1(2h)-ona sustituidos como inhibidores de cinasa

5 La presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona sustituidos, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad proteínica cinasa desregulada, tales como cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos inmunes, trastornos neurodegenerativos y trastornos cardiovasculares.

10 La disfunción de las proteína cinasas (PKs, del inglés protein kinases) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades mejoradas de las PKs también están involucradas en muchas enfermedades no malignas, como la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con arterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

15 Las PKs también están implicadas en estados inflamatorios y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs pueden jugar también un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

20 Como referencia general sobre el mal funcionamiento o la falta de regulación de las PKs, véase por ejemplo, *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459 – 465; *Nature Rev. Drug Discov.* 2002; y *Carcinogenesis*, 2008, 29, 1087 – 1091.

25 Originalmente identificados como genes activados por mutagénesis proviral en un modelo de linfoma de ratón, PIMs (PIM 1, PIM 2 y/o PIM-3 a lo largo de esta solicitud) son proteína-serina/treonina cinasas. Las PIM cinasas están expresadas pobremente en los tejidos normales, y sobre-expresadas o incluso mutadas en un número discreto de cánceres humanos, incluyendo linfoma, leucemia, cánceres de próstata, páncreas y gástrico [Shah y col. *Eur. J. Cancer*, 44, 2144-51, (2008)].

30 Las PIM cinasas son activas constitutivamente y su actividad da soporte al crecimiento y supervivencia de células tumorales in vitro e in vivo mediante modificación de un número creciente de sustratos comunes y de isoformas específicas incluyendo varios reguladores del ciclo celular y mediadores de apoptosis. PIM1, pero no PIM2, parece mediar también en la localización y la migración de células hematopoiéticas normales y malignas a través de la regulación de la expresión en superficie del receptor quimiocina [Brault y col. *Haematologica*, 95, 1004-1015 (2010)].

35 Hay una evidencia creciente de que las PIM1 y PIM2 cinasas pueden estar involucradas en la mediación de los efectos oncogénicos de algunos oncogenes asociados a leucemias mielogénicas agudas (AML, del inglés acute myelogenous leukemias), en particular, el papel oncogénico de las mutaciones FLT3 (ITD y KD mut., presente en el 30 % de AMLs) y/o translocaciones que involucran al gen MLL (producidas en el 20 % de AMLs), [Kumar y col. *J. Mol. Biol.* 348, 183-193, (2005)]. PIM1 se expresa más en células de AML transformadas con FLT3-ITD que en células de médula ósea WT. Los datos sugieren que tanto la inhibición de PIM1 como de PIM2 puede mediar en la muerte de células de AML dependiente de FLT3-ITD. Interesantemente, las células transformadas por mutaciones FLT3 que confieren resistencia a las pequeñas moléculas de inhibidores de tirosina cinasa fueron más sensibles a la reducción de PIM2, o PIM-1 y PIM-2 por ARNi, [Kim y col. *Blood*, 105, 1759-67, (2005)].

40 Además, se ha informado de que PIM2 se sobre-expresa y se asocia con la progresión de varias malignidades que se originan a partir del linaje de células B tales como la leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el linfoma de células de manto (MCL) o el mieloma [Cohen y col. *Leuk. Lymphoma*, 94, 51, 2004, Huttman y col. *Leukemia*, 20, 1774, (2006)].

45 En estudios recientes se ha demostrado que tanto NF- κ B como las Pim cinasas están implicadas en la tumorigénesis, en particular, se cree que la fosforilación PIM1 de RelA/p65 en Ser276 permite la defensa frente a la degradación mediada por ubiquitina y a través de la misma permite ejercer la activación de la señalización NF- κ B [Nihira K. y col. *Cell Death & Differentiation* 2010, 17, 689-698].

50 En cánceres de próstata, la PIM1 cinasa oncogénica está implicada con c-Myc en la carcinogénesis, y la sinergia c-MYC/Pim1 depende críticamente de la actividad de la PIM1 cinasa. La cooperatividad de PIM1 con c-MYC/Pim1 in vivo se explica no solamente en la actividad de c-MYC por fosforilación de S62, sino también por la evidencia de diferenciación neuroendocrina (NE) [Wang J. y col. *Oncogene* (2010) 29, 2477-2487].

60 Interesantemente, parece que PIM y AKT/PKB juegan parcialmente papeles redundantes en la mediación del crecimiento y supervivencia de células hematopoiéticas, más probablemente debido a la superposición de sustratos como BAD, p21WAF1/CIP1, p27KIP1, o Cot/Tpl-2 [Choudhary y col., *Mol Cell.* 36, 326-39 (2009)].

65

Las PIM cinasas han demostrado controlar la resistencia a la inhibición (rapamicina), la proliferación y la supervivencia de mTOR. Por consiguiente, una combinación de pequeñas moléculas inhibitoras focalizadas en varias cinasas de supervivencia puede ser esencial para una plataforma terapéutica poderosa contra el cáncer [Amaravadi R. y col. J. Clin. Invest. 2005, 115 (10), 2618-24]. La síntesis de proteínas oncogénicas a través de la proteína 1 de unión eIF4E (4E-BP1) parece ser independiente de m-TOR y controlarse por PIM2. Estas observaciones sugieren que el complejo oncogénico iniciador de la translación de eIF4F podría bloquearse con pequeñas moléculas inhibitoras de PIM2 [Tamburini J. y col. Blood 2009, 114 (8), 1718-27 y; Brault L. y col. Haematologica 2010, 95 (6), 1004-1015 y Beharry Z. PNAS 2011, 108, 528-533].

Recientemente, dos grupos de investigación diferentes han presentado la combinación exitosa de inhibidores de PIM y PI3K. Blanco-Aparicio, C. y col. [Cancer Lett. 2011, 300(2): 145-53] combinaron el inhibidor de PI3K GDC-0941 con un inhibidor de PIM1 y encontraron un fuerte efecto sinérgico en las células de AML. Ebens y col., durante el 52nd ASH annual meeting, informaron de que una inhibición de pan-PIM suprimió el crecimiento en líneas celulares de mieloma, xenoinjertos y muestras primarias de pacientes, tanto como agente individual como actuando sinérgicamente en combinación con GDC-0941.

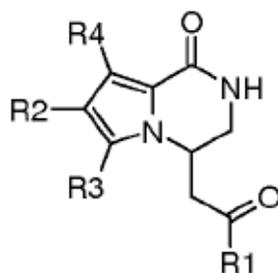
En el documento WO2007/042784 se han dado a conocer 2-anilino-4-(3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona)-pirimidinas como compuestos anticáncer.

En el documento WO2010/031816, a nombre del propio solicitante, se han dado a conocer derivados de 3,4-dihidro-2h-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona que poseen actividad inhibitora de cinasa.

A pesar de estos desarrollos, aún existe la necesidad de agentes eficaces para las enfermedades mencionadas.

Ahora se ha identificado una nueva clase de compuestos 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona sustituidos dotados de actividad tanto PIM1 como PIM2, superior a la alcanzada previamente en la técnica anterior. Se encontró que estos compuestos eran capaces de evitar la proliferación de células tumorales humanas a una concentración particularmente baja, maximizando de este modo la eficacia antitumoral, reduciendo simultáneamente el riesgo de efectos secundarios unidos a la administración de mayores cantidades de fármacos.

Los nuevos compuestos tienen la estructura mostrada en la fórmula (I)



(I)

donde

R1 es NR5R6

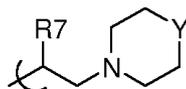
donde R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; o R5 y R6 junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;

R2 es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo;

R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

siempre que R3 y R4 sean hidrógeno, R5 sea un grupo de fórmula



5 donde R7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, y cicloalquil-alquilo; e Y es N-R' o CH-NR'R'', donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo.

10 La presente invención proporciona también métodos de síntesis de los derivados sustituidos, representados por la fórmula (I), preparados a través de un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, pro-fármacos, portadores, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables.

15 La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) para el uso en un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad proteína cinasa desregulada, particularmente ABL, ACK1, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, BUB1, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CHK1, CK2, EEF2K, EGFR1, EphA2, EphB4, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, Haspin, IGFR1, IKK2, IR, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, LCK, LYN, MAPKAPK2, MELK, MET, MNK2, MPS1, MST4, NEK6, NIM1, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PIM3, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, ROS1, SULU1, Syk, TLK2, TRKA, TYK, VEGFR2, VEGFR3, ZAP70, más particularmente PIM1, PIM2, PIM3, el cual comprende la administración a un mamífero necesitado del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba.

25 Un método preferido revelado en la presente invención es para tratar una enfermedad causada por/o asociada con la actividad proteína cinasa desregulada seleccionada del grupo consistente en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, enfermedades y trastornos autoinmunes asociados a las células, trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares.

30 Otro método preferido revelado en la presente invención es para tratar tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma, tumores altamente aneuploides y tumores que sobre-expresan el punto de control mitótico.

40 Otro método preferido revelado en la presente invención es para tratar trastornos de proliferación celular específicos, como por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

45 Otro método preferido revelado en la presente invención es para tratar enfermedades y trastornos inmunes asociados a las células, tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunes, por ejemplo esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, colitis ulcerosa, vitiligo, artritis como osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante.

50 Otro método preferido revelado en la presente invención es para tratar infecciones víricas, en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH.

55 Los métodos definidos arriba pueden comprender también someter al mamífero necesitado de los mismos a una terapia de radiación o régimen quimioterapéutico en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

60 Además, el método preferido revelado en la presente invención proporciona también inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.

La presente invención proporciona además un método in vitro para la inhibición de la actividad proteínica cinasa PIM-1, PIM-2, PIM-3, la cual comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba.

5 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Además de un compuesto de fórmula (I), la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o varios agentes quimioterapéuticos – p. ej. citostáticos o citotóxicos -, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de Cdks, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

15 Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define arriba, para el uso como un medicamento.

25 Además, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

30 Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (I) per se así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

35 Si un centro estereogénico u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dichos isómeros, o isómero incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro estereogénico se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención.

40 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

45 El término “arilo” incluye hidrocarburos carbocíclicos o heterocíclicos con fracciones de 1 a 2 anillos, bien fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos es aromático; si está presente, cualquier hidrocarburo heterocíclico aromático también denominado grupo heteroarilo, comprende un anillo de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

50 Son ejemplos de grupos arilo de acuerdo con la invención, por ejemplo, fenilo, bifenilo, α - o β -naftilo, dihidronaftilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo y similares.

55 Con el término “heterociclilo” (también conocido como “heterocicloalquilo”) se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

60 Con el término “cicloalquilo C₃-C₇” se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo todo de carbono monocíclico de 3 a 7 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico π completamente conjugado.

65 Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno.

Con el término “alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado”, incluyendo así alquilo C₁-C₄, se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

5 Con el término “alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo y similares.

Con el término “alquino C₂-C₆ lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo, y similares.

10 De acuerdo con la presente invención y a menos que se indique lo contrario, cualquiera de los grupos R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R' y R" anteriores puede estar sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterociclilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcocarbonilamino, hidroxiaminocarbonil, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato.

25 A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

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

30 Con el término ciano se indica un residuo -CN.

Con el término nitro se indica un grupo -NO₂.

35 Con el término alqueno o alquino se indica cualquiera de los grupos alquilo C₂-C₆ lineales o ramificados mencionados anteriormente que poseen además un enlace doble o triple. Son ejemplos no limitantes de grupos alqueno o alquino de la invención son, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

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

Con el término alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi y derivados de los mismos se indica cualquiera de los anteriores grupos alquilo C₁-C₆, arilo o heterociclilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno (-O-).

45 A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo es un nombre compuesto, como por ejemplo, arilamino se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido por arilo, donde arilo es como se define arriba.

50 Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcocarbonilo, alcocarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, cicloalquiloxicarbonilo y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₇ y heterociclilo son como se define arriba.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida con ácido inorgánicos u orgánicos, p. ej. ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, fumárico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico. Preferentemente, la sal de adición ácida de los compuestos de la invención se selecciona entre la sal de clorhidrato o de mesilato.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánica u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

65 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos donde:

R1 es NR5R6 donde R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicliclalquilo, o, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, R5 y R6 pueden formar un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; y R2, R3 y R4 son como se define arriba.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R1 es NR5R6 donde R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicliclalquilo, o, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, R5 y R6 pueden formar un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; y R2 R3 y R4 son como se define arriba.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, heterociclilo y heterocicliclalquilo; y R1 y R2 son como se define arriba.

Los compuestos específicos preferidos de fórmula (I) o una sal de los mismos son los compuestos listados abajo:

1. 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,
2. 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,
3. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
4. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
5. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4R)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
6. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4S)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
7. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
8. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
9. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4R)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
10. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
11. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
12. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
13. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(3-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
14. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[7-(3-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
15. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4R)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

ES 2 639 064 T3

16. N-((1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil)-2-((4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)acetamida,
- 5 17. N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-((4R)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)acetamida,
18. N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-((4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)acetamida,
- 10 19. N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-((4S)-1-oxo-7-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)acetamida,
20. 2-((4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((2S)-3,3-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il)acetamida,
- 15 21. 2-((4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((2S)-3,3-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il)acetamida,
22. 2-((4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil)acetamida,
- 20 23. 2-((4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil)acetamida,
- 25 24. 2-((4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)acetamida,
- 25 25. 2-((4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)acetamida,
- 30 26. 2-((4S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)acetamida,
- 35 27. 2-((4R)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)acetamida,
28. 2-((4R)-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)acetamida,
- 40 29. 2-((4S)-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)acetamida,
- 45 30. 2-((4S)-6-bromo-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)acetamida,
- 50 31. 2-((4R)-7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)acetamida,
32. 2-((4S)-7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)acetamida,
- 55 33. 2-((4R)-7-(3-clorofenil)-6-iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)acetamida,
34. 2-((4S)-7-(3-clorofenil)-6-iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)acetamida,
- 60 35. 2-((4R)-7-(3-fluorofenil)-6-iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)acetamida,
36. 2-((4S)-7-(3-fluorofenil)-6-iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)acetamida,
- 65 37. 2-((4R)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)-N-((2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)acetamida,

38. 2-[(4S)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,

39. 2-[(4R)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]acetamida,

40. 2-[(4S)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]acetamida,

41. 2-[6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

42. 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,

43. 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida y

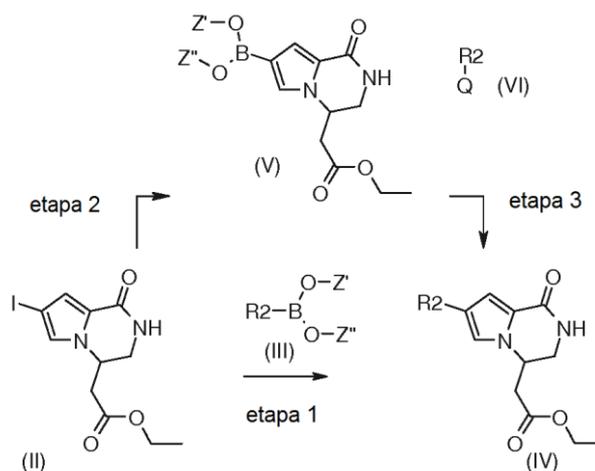
44. 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(3R)-piperidin-3-il]acetamida.

Como referencia de cualquier compuesto específico de la fórmula (I) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones.

La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, mediante el uso de las rutas de reacción y los esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica actual y los materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero aquellos con conocimientos habituales de la técnica reconocerán que las preparaciones descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos interferentes, mediante el cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá la adaptabilidad de otras reacciones a las que se hace referencia aquí o son conocidas en la técnica para la preparación de otros compuestos de la invención.

El esquema 1 presentado muestra la preparación de un compuesto intermedio de fórmula (IV).

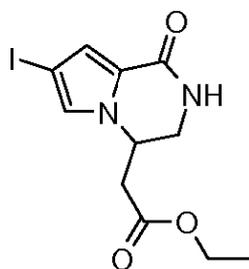
Esquema 1



En el Esquema 1 de arriba, R₂ es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; Z' y Z'' son bien hidrógeno, alquilo o, tomados junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido; Q es un halógeno, un triflato, un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, tal como un mesilato o como un tosilato.

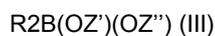
En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

Etapa 1) Mezcla del compuesto de fórmula (II)

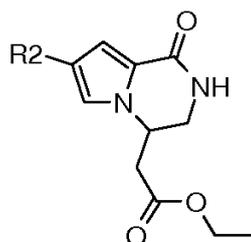


(II)

5 con un compuesto organoboro de fórmula (III):



10 donde R₂ es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, y Z' y Z'' son bien hidrógeno, alquilo o, tomados junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, para rendir un compuesto de fórmula (IV);



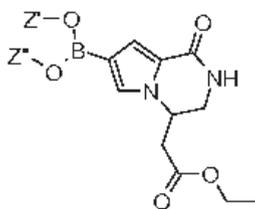
(IV)

15 donde R₂ es como se define arriba;

alternativamente,

20 Etapa 2) reacción del compuesto de fórmula (II) con un reactivo boronilo;

Etapa 3) mezcla del compuesto resultante de fórmula (V)

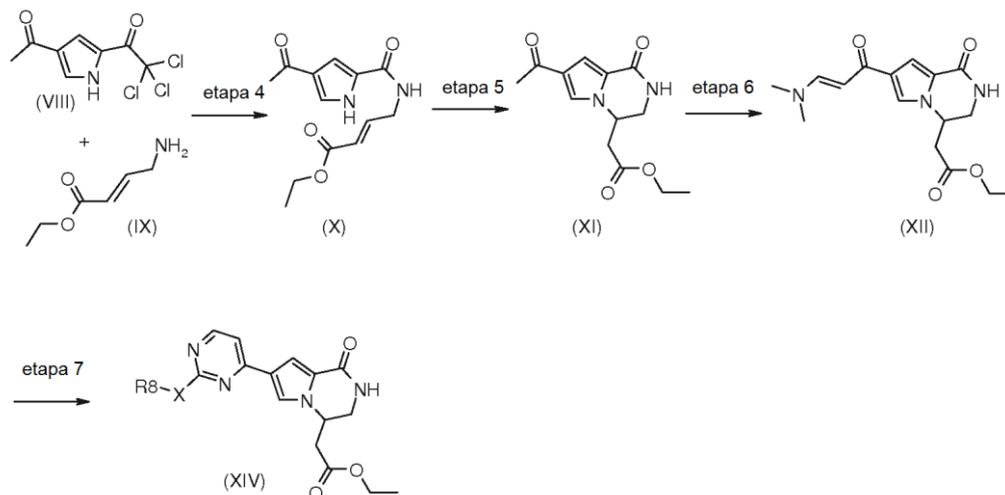


(V)

25 donde Z' y Z'' son como se define arriba, con un compuesto de fórmula R₂-Q (VI) donde R₂ es como se define arriba y Q es un halógeno, un triflato, un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, tal como un mesilato o como un tosilato, para rendir un compuesto de fórmula (IV) como se define arriba.

El esquema 2 presentado muestra la preparación de un compuesto intermedio de fórmula (XIV).

Esquema 2

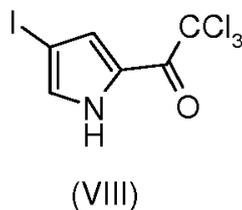


5 En el Esquema 2 de arriba, X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre -NR', -O- y -S-, donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; R8 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre amino, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo.

10

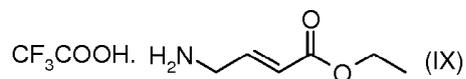
En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

Etapa 4) Reacción del compuesto de fórmula (VIII):



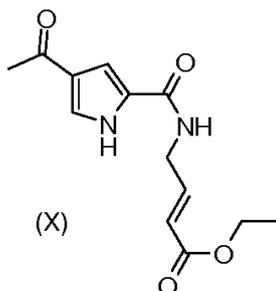
15

con una sal de amonio de fórmula (IX):

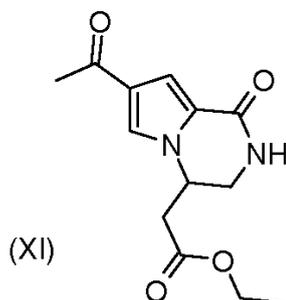


20

Etapa 5) Ciclación bajo condiciones básicas del compuesto resultante de fórmula (X):

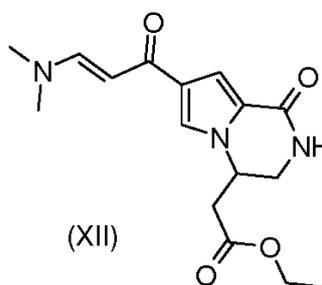


Etapa 6) Mezcla del compuesto resultante de fórmula (XI)

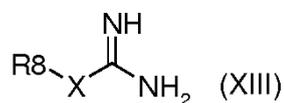


5 con dimetilformamida-dialquilacetal;

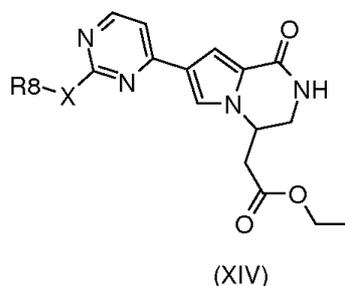
Etapa 7) Reacción del compuesto resultante de fórmula (XII)



10 con un compuesto de fórmula (XIII)



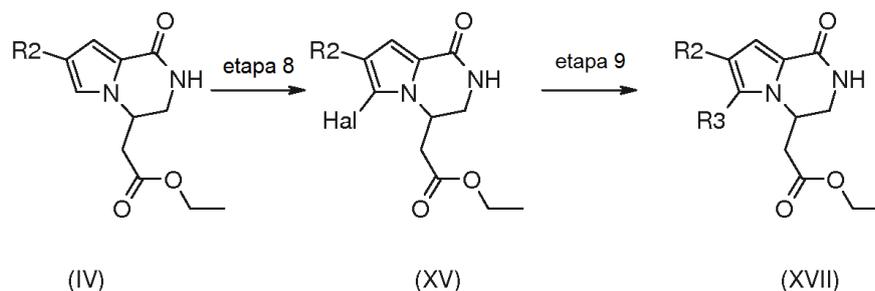
15 donde X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre -NR', -O- y -S-, donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; R8 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido
20 seleccionado entre amino, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo para rendir un compuesto de fórmula (XIV)



donde X y R8 son como se define arriba.

25 El Esquema 3 presentado muestra la preparación de un compuesto intermedio de fórmula (XVII).

Esquema 3

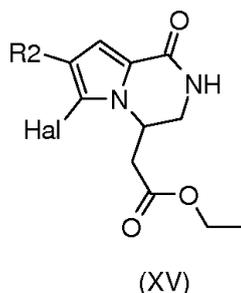


5 En el Esquema 3 de arriba, R2 es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; Hal es halógeno; R3 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo.

En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

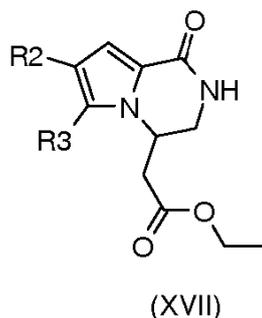
10 Etapa 8) Reacción del compuesto de fórmula (IV) como se define arriba, con un agente halogenante;

Etapa 9) Mezcla del compuesto resultante de fórmula (XV)



15 donde R2 es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo y Hal es halógeno, con un compuesto de fórmula R3'-B(OZ')(OZ'') (XVI) donde R3' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y Z' y Z'' son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (XVII)

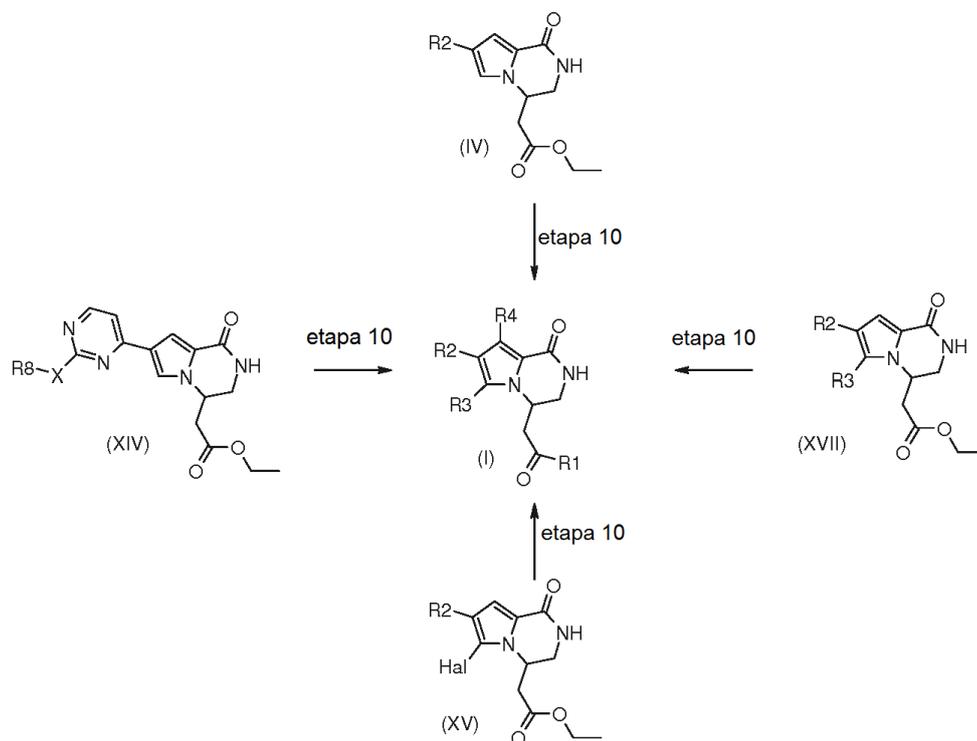
20



donde R2 y R3 son como se define arriba.

25 El Esquema 4 presentado muestra la preparación de un compuesto intermedio de fórmula (I).

Esquema 4



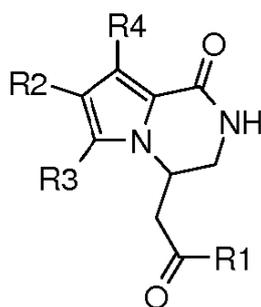
- 5 En el Esquema 4 de arriba, X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre -NR', -O- y -S-, donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; R8 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido
 10 seleccionado entre amino, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; R1 es NR₅R₆, donde R₅ y R₆ son hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido
 15 seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; R2 es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; R3 es hidrógeno, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; y R4 es hidrógeno.

En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende la etapa siguiente:

- 20 Etapa 10) Reacción de un compuesto de fórmula (IV), (XIV), (XV), o (XVII) como se define arriba, con un compuesto de fórmula (VII)



- 25 donde R₅ y R₆ son hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, para rendir un compuesto de fórmula (I)



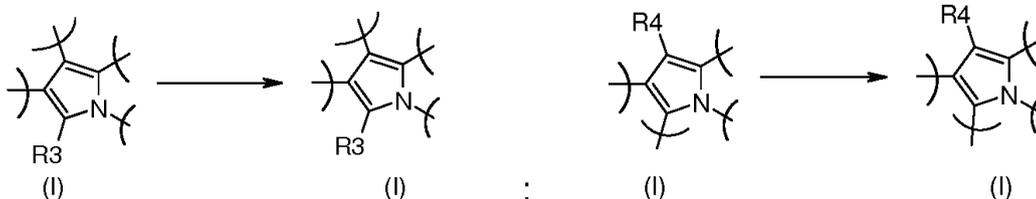
(I)

donde R1 es NR5R6, donde R5 y R6 son hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; o R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; R2 es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; R3 es hidrógeno, halógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; y R4 es hidrógeno;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferentes de fórmula (I), y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (I).

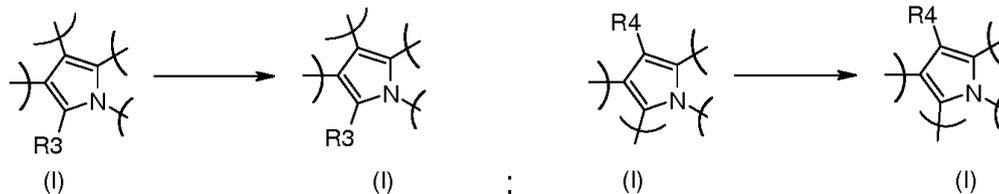
Como se indica arriba, los compuestos de fórmula (I) los cuales se preparan de acuerdo con el proceso objeto de la invención se pueden convertir convenientemente en otros compuestos de fórmula (I) operando de acuerdo con condiciones sintéticas bien conocidas, siendo los siguientes ejemplos de conversiones posibles:

Conv. a) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R3 y R4 es hidrógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es un halógeno

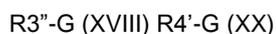


a través de la reacción con un agente halogenante;

Conv. b) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo

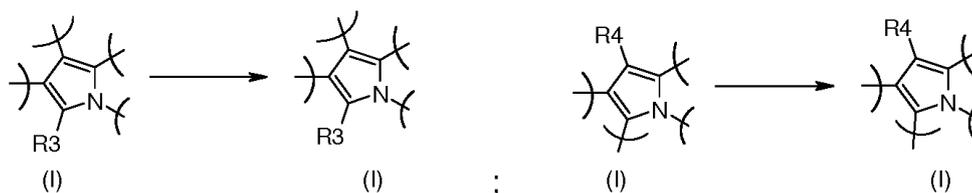


mediante reacción con un compuesto de fórmula (XVIII) o (XX) respectivamente:



donde R3'' o R4' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y G es un grupo apropiado tal como -B(OH)₂, -B(OAlc)₂, -Sn(Alc)₄, ZnHal, o MgHal, bajo formación de enlace carbono mediada por paladio;

Conv. c) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es un alquino



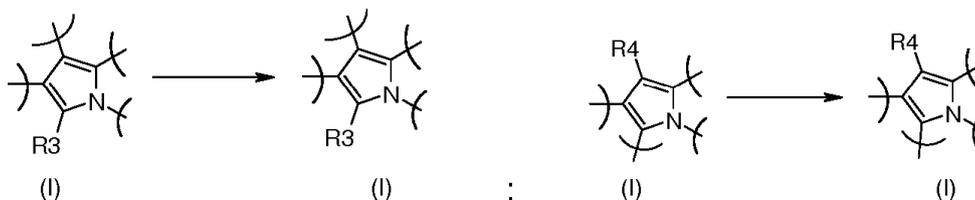
5

por reacción con un alquino terminal de fórmula (XIX)



10 donde R^a es hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo bajo formación de enlace carbono mediada por paladio;

15 Conv. d) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es ciano



20

siguiendo la condición conocida en la técnica para la cianación catalizada por paladio de haluros de arilo;

Conv. e) eliminación de cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formación de una sal.

25 De acuerdo con la Etapa 1 del proceso, el compuesto de fórmula (II) se acopla con un derivado de fórmula (III) aprovechando cualquiera de las reacciones de acoplamiento cruzado adecuadas para la formación de enlaces carbono-carbono. Dichas reacciones, las cuales son bien conocidas en la técnica, implican acoplamiento con un reactivo organometálico apropiado, tal como por ejemplo organoboro (reacción de Suzuki), organoestaño (reacción de Stille), organomagnesio (reacción de Kumada), u organocinc (reacción de Negishi) y similares. La reacción preferida es la reacción de Suzuki, donde el derivado arilo o heteroarilborónico apropiado se usa en presencia de un catalizador basado en paladio, como PdCl₂(dppf)₂CH₂Cl₂ o Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos como DMF, DCM, CH₃CN, o una mezcla de disolventes, tales como dimetoxietano y agua, opcionalmente en presencia de una base como sodio, carbonato de cesio o fluoruro de cesio, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta 100 °C.

35 De acuerdo con la Etapa 2 del proceso, un compuesto de fórmula (II) se transforma en un derivado organometálico de fórmula (V) como un organoboro o similares. Los organometales preferidos son compuestos organoboro que se pueden obtener por ejemplo por reacción del compuesto de fórmula (II) con un compuesto de boro apropiado, como bis(pinacolato)diboro, pinacolborano, o similares en presencia de un catalizador de paladio apropiado como acetato de paladio, PdCl₂(dppf)₂ y una base apropiada, como KOAc, trietilamina y similares, en disolventes como DMF, 1,4-dioxano, dimetoxietano, THF o similares, a una temperatura en el intervalo de 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos y unas 24 horas.

45 De acuerdo con la Etapa 3 del proceso, un compuesto de fórmula (V) reacciona con un electrófilo apropiado de fórmula R²-Q (VI), donde Q es un haluro o un trifluorometanosulfonato (triflato), un metanosulfonato (mesilato) o un p-toluenosulfonato (tosilato) en presencia de un catalizador basado en níquel o paladio, tal como por ejemplo, tetrakis (trifenilfosfina)paladio, o PdCl₂(dppf)₂CH₂Cl₂, y una base apropiada, como Cs₂CO₃, K₂CO₃, CsF, y similares. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos como 1,4-dioxano, dimetoxietano, THF o similares, a una temperatura en el intervalo de 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hora y unas 24 horas, para rendir un compuesto de fórmula (IV).

50 De acuerdo con la Etapa 4 del proceso, el compuesto de fórmula (IX) se puede transformar en el correspondiente derivado amido de fórmula (X), en una variedad de formas de acuerdo con métodos convencionales para la obtención de derivados amido a partir de las correspondientes α,α,α-tricloroacetonas. Preferentemente la reacción se

lleva a cabo por reacción de una amina de fórmula (IX) con un derivado tricloroacetona de fórmula (VIII) en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina, usando diclorometano como disolvente, durante un tiempo que varía entre 2 y 48 horas.

5 De acuerdo con la Etapa 5 del proceso, la ciclización del compuesto de fórmula (X) en el correspondiente derivado de fórmula (XI) se puede llevar a cabo en una variedad de formas de acuerdo con métodos convencionales. Preferentemente la reacción se lleva a cabo usando una base como diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano y acetonitrilo como disolvente.

10 De acuerdo con la Etapa 6 del proceso, la síntesis del derivado enamina de fórmula (XII) se lleva a cabo usando un *N,N*-dimetilformamida dialquil acetal, tal como por ejemplo, dimetilformamida-di-*tert*-butilacetal, dimetilformamida-dietilacetal y similares en un disolvente apropiado tal como DMF, DMA, tolueno, o similares a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta 150 °C y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.

15 De acuerdo con la Etapa 7 del proceso, el compuesto de fórmula (XII) reacciona con un derivado de fórmula (XIII) para obtener un compuesto de fórmula (XIV) mediante la formación de un anillo pirimidina en presencia de una base como AcOK, K₂CO₃ o Na₂CO₃ en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, DMF, EtOH o tolueno, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 48 horas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en DMF a 20 120 °C, durante 18 horas.

25 De acuerdo con la Etapa 8 del proceso, el compuesto de fórmula (IV) se puede transformar en el correspondiente compuesto de fórmula (XV) por reacción con un agente halogenante. Dicha reacción se lleva a cabo con un reactivo halogenante tal como NBS o NIS, en un disolvente apropiado como DCM o DMF, desde -10 °C hasta temperatura ambiente en un periodo de tiempo variable desde 2 hasta unas 18 horas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones neutras en presencia de yodo y trifluoroacetato de plata, en DCM a una temperatura en el intervalo entre 0 °C hasta temperatura ambiente y durante un tiempo variable desde 2 horas hasta toda la noche.

30 De acuerdo con la Etapa 9 del proceso, un compuesto de fórmula (XV) puede reaccionar con un organoboro de fórmula R³-B(OZ'Z'')₂ (XVI) en un disolvente apropiado tal como DMF, 1,4-dioxano, DME o CH₃CN, en presencia de Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf) o Pd(PPh₃)₄, opcionalmente en presencia de fluoruro de cesio o carbonato de cesio, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100 °C y durante un tiempo en el intervalo de 2 a 6 horas.

35 De acuerdo con la Etapa 10 del proceso, un compuesto de fórmula (IV), (XIV), (XV) o (XVII) se hidroliza primero en el correspondiente derivado ácido carboxílico o su correspondiente sal a través de condiciones de hidrólisis básica o ácida, ampliamente conocidas en la técnica. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo con soluciones acuosas alcalinas tales como hidróxido de litio, sodio o potasio acuosos en presencia de un disolvente apropiado como un alcohol inferior, THF, DMF o mezclas de los mismos; preferentemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido 40 potásico en etanol, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta unos 80 °C. De acuerdo con las condiciones operativas empleadas, el derivado de ácido carboxílico se podría obtener bien en su forma ácida o, alternativamente, como una sal. Después, la amidación del derivado de ácido carboxílico para rendir el compuesto de fórmula (I), se lleva a cabo en presencia de cloruro amónico o una amina primaria o secundaria de fórmula R⁵R⁶NH (VII), bajo condiciones básicas, preferentemente con DIPEA o TEA, en un disolvente apropiado como 45 DCM, DMF, THF, 1,4-dioxano, o DMA, en presencia de un agente de condensación apropiado, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (DHBT), O-benzotriazoliltetrametilouronio tetrafluoroborato (TBTU), benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), o 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU). Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado 50 tal como 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de otro reactivo de acoplamiento tal como N-hidroxibenzotriazol.

Alternativamente, la transformación directa de compuestos de fórmula (IV), (XIV), (XV) o (XVII) en un compuesto de fórmula (I), se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos 55 carboxiéster (-COOEt) en carboxamidas (-CONH₂), carboxamidas N-sustituidas (-CONHR⁵), carboxamidas N,N-disustituidas (-CONR⁵R⁶). Preferentemente la reacción se lleva a cabo con amoníaco en metanol, a una temperatura en el intervalo entre unos 50 °C hasta unos 100 °C. Se aplican condiciones operativas análogas en la preparación de carboxamidas N-sustituidas o carboxamidas N,N-disustituidas donde una amina primaria o secundaria apropiadas se usan en lugar de amoníaco o hidróxido amónico.

60 De acuerdo con la conversión (conv. a) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R³ o R⁴ es hidrógeno se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R³ o R⁴ es halógeno. Dicha reacción se lleva a cabo con reactivo halogenante como NCS, NBS, NIS, en un disolvente apropiado como DCM, THF, MeOH, DMF o una mezcla de los mismos, desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante 2 hasta unas 18 horas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones neutras en presencia de yodo y trifluoroacetato de 65 plata, en DCM a una temperatura en el intervalo entre 0 °C hasta temperatura ambiente y durante un tiempo desde 2 horas hasta toda la noche.

De acuerdo con la conversión (conv. b) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, aprovechando cualquiera de las reacciones de acoplamiento cruzado adecuadas para la formación de enlaces carbono-carbono. Dichas reacciones, las cuales son bien conocidas en la técnica, implican acoplamiento con un reactivo organometálico apropiado, tal como por ejemplo organoboro (reacción de Suzuki), organoestaño (reacción de Stille), organomagnesio (reacción de Kumada), organocinc, u organoaluminio, u organocirconio (reacción de Negishi) y similares. La reacción preferida es la reacción de Suzuki, donde el derivado organoboro apropiado se usa en presencia de un catalizador basado en paladio, como PdCl₂(dppf)₂CH₂Cl₂ y una base como carbonato de sodio o cesio o potasio, en una mezcla de disolventes, tales como dimetoxietano o 1,4-dioxano y agua, a una temperatura variable entre temperatura ambiente hasta 80 °C y durante un tiempo entre 2 horas hasta toda la noche.

De acuerdo con la conversión (conv. c) del proceso, un compuesto de fórmula (I), donde R3 o R4 es halógeno, se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es un alquino por reacción con el compuesto de fórmula (XIX). La reacción se lleva a cabo mediante el acoplamiento Sonogashira para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) en presencia de catalizadores de Pd apropiados que incluyen Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, los ligandos apropiados incluyen trifenilfosfina, y un aditivo tal como yoduro de cobre (I), usando N,N-dimetilformamida como disolvente, a una temperatura variable entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 4 horas y toda la noche.

De acuerdo con la conversión (conv. d) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es Br o yodo se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es CN, siguiendo la condición presentada para la cianación catalizada por paladio de los haluros de arilo. Dicha reacción se lleva a cabo usando ZnCN o hexacianoferrato^(II) de potasio como una fuente de cianuro en presencia de acetato de paladio^(II) como catalizador, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio como base, en un disolvente apropiado como DMF, N-metilpirrolidona, o DMA, desde 80 °C hasta reflujo, durante un tiempo en el intervalo entre 4 hasta aproximadamente 24 horas (*J. Org. Chem.* 2005, 70, 1508-1510, *Org. Lett.*, 2011, 13 (4), pp 648-651).

De acuerdo con la conversión (conv. e) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R' es un grupo protector se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R' es hidrógeno, mediante desprotección del átomo de nitrógeno de acuerdo con métodos convencionales permitiendo la hidrólisis selectiva de los grupos protectores *tert*-butoxicarbonilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo. Preferentemente esta reacción transcurre bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente apropiado como DCM, 1,4-dioxano, un alcohol inferior, como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hora y aproximadamente 48 horas.

A partir de todo lo anterior, resulta claro para el experto en la materia que cualquier compuesto de fórmula (I) que posee un grupo funcional el cual se puede seguir derivatizando hasta otro grupo funcional, trabajando de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, conduciendo así a otros compuestos de fórmula (I), se encuentra comprendido dentro del alcance de la presente invención.

Es bien sabido por el experto en la materia que la conversión de una función química en otra puede requerir que se protejan uno o varios centros reactivos en el compuesto que contiene esta función para evitar reacciones secundarias indeseadas. La protección de dichos centros reactivos, y la posterior desprotección al final de las transformaciones sintéticas, se puede realizar siguiendo procedimientos estándar descritos, por ejemplo, en: Green, Theodora W. y Wuts, Peter G.M. - *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1999.

De acuerdo con cualquier variante del proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los materiales de partida y cualquier otro reactivo son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (II), (VIII) y (IX), se pueden preparar como se describe en el documento WO2010/031816.

Los compuestos de fórmula (III), (VI), (VII), (XIII), (XVI), (XVIII), (XIX) y (XX) están disponibles comercialmente o se pueden preparar con métodos conocidos.

A partir de todo lo anterior, resulta claro para el experto en la materia que, al preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las variantes del proceso mencionadas anteriormente, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o los intermedios de los mismos que pueden dar lugar a reacciones secundarias indeseadas, necesitan protegerse adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Asimismo, la conversión de estos últimos en los compuestos desprotegidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Como se apreciará fácilmente, si los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con el proceso descrito arriba se obtienen como mezclas de isómeros, su separación en los isómeros individuales de fórmula (I), llevada a cabo de acuerdo con técnicas convencionales, se encuentra dentro del alcance de la presente invención.

- 5 Las técnicas convencionales para la resolución del racemato incluyen, por ejemplo, cristalización porcionada de derivados salinos diastereoisoméricos o HPLC preparativa quiral.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como agentes individuales o, alternativamente, en combinación con tratamientos anti-cáncer conocidos, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a humanos, se pueden administrar mediante las rutas usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, la condición del paciente y la vía de administración.

Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1000 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, p. ej., oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos grajeados o recubiertos con película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato magnésico o cálcico, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de maíz; mezclas efervescentes; sustancias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, compresión, grajeado, o recubrimiento con película.

50 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

55 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

60 Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente deben encontrarse en forma de soluciones estériles, acuosas, isotónicas, salinas, o pueden contener propilenglicol como portador.

65 Los supositorios pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un detergente éster de ácido graso sorbitán polioxietileno o lecitina.

Con la intención de ilustrar mejor la presente invención, sin poner ninguna limitación a la misma, ahora se indican los ejemplos siguientes.

EJEMPLOS

5 La preparación sintética de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención se describe en los siguientes ejemplos. Los compuestos de la presente invención, preparados según los siguientes ejemplos, se caracterizaron también mediante datos analíticos de ¹H-RMN o de HPLC/MS; los datos de HPLC/MS se recogieron siguiendo uno de los métodos 1, 2, 3 y 4.

10 Método analítico 1 de HPLC/MS

15 El equipo de HPLC consistió en un sistema Waters Acquity™ equipado con un detector Waters 2996 PDA, un detector Waters Acquity ELSD™ y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters mod. SQD, equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). El control de la instrumentación, la adquisición y procesamiento de datos se suministraron mediante los programas de software Empower 2 y MassLynx 4.1.

20 El HPLC se llevó a cabo a 45 °C con un flujo de 0,7 mL/min utilizando una columna Waters Acquity™ BEH C18, 1,7 μm, 50 × 2,1 mm. La fase móvil A era ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua/acetonitrilo (95:5), y una fase móvil B de H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 5 a 95 % en B en 2 minutos, manteniendo a continuación a 95 % en B durante 0,1 minutos. El volumen de inyección fue de 0,8 μL. El espectrómetro de masas se operó en los modos de ión positivo y negativo, se ajustó el voltaje de capilaridad a 3 kV (ES⁺ y ES⁻); el cono fue de 30 V (ES⁺ y ES⁻); la temperatura de la fuente fue de 120 °C; se ajustó a barrido completo en un rango de masas de 100 a 800 amu.

25 Método analítico 2 de HPLC/MS

30 Los análisis de HPLC/MS se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas de trampa de iones Finnigan MAT mod. LCQ, equipado con una fuente de electroespray (ESI), estando el espectrómetro de masas conectado directamente a un HPLC SSP4000 (Thermo Separation) equipado con un muestreador automático Lc Pal (CTC Analytics) y un detector UV6000LP PDA.

35 El HPLC se llevó a cabo a 40 °C con un flujo de 1,0 mL/min utilizando una columna Phenomenex Gemini C18, 3 μm, 50 × 4,6 mm. La fase móvil A fue tampón de acetato 5 mM pH 4,5:acetonitrilo 95:5 (v:v), y una fase móvil B tampón de acetato 5 mM pH 4,5:acetonitrilo 5:95 (v:v); el gradiente fue de 0 a 100 % en B en 7 minutos, manteniendo a continuación a 100 % en B durante 2 minutos antes del reequilibrado. El tiempo total de la cromatografía líquida fue de 10 minutos. El volumen de inyección fue de 10 μL.

40 Condiciones para MS: El espectrómetro de masas LCQ operó con la interfaz de ionización de electroespray (ESI) en modo de ión positivo y negativo. El voltaje del pulverizador ESI fue de 4,0 kV, la temperatura del capilar calentado fue de 255 °C, con nitrógeno como gas de protección con una presión de 5,0 Bar. Se utilizó un modo de barrido completo (desde 50 a 1000 amu).

45 Los experimentos de MS/MS se realizaron sobre el ión más intenso de cada barrido de forma automática con el programa de software Excalibur. El 45 % de la energía de colisión se utilizó para la fragmentación de los iones precursores.

Método analítico 3 de HPLC/MS

50 El equipo de HPLC consistió en un sistema Waters Alliance™ HT 2795 equipado con un detector Waters 2996 PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters mod. ZQ2000, equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). El control de la instrumentación, la adquisición y procesamiento de datos se suministraron mediante los programas de software Empower 2 y MassLynx 4.1.

55 El HPLC se llevó a cabo a 25 °C con un flujo de 1,0 mL/min utilizando una columna Phenomenex Gemini C18, 3 μm, 50 × 4,6 mm. La fase móvil A fue tampón de acetato amónico 5 mM pH=5,2 con acetonitrilo 95:5, y una fase móvil B que fue H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90 % en B en 8 minutos, escalando a 100 % en B en 0,1 minutos. El volumen de inyección fue de 10 μL. El espectrómetro de masas se operó en los modos de ión positivo y negativo, se ajustó el voltaje de capilaridad a 3,5 kV (ES⁺) y 2,8 kV (ES⁻); el voltaje de cono fue de 14 V (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la temperatura de la fuente fue de 120 °C; se ajustó a barrido completo en un rango de masas de 100 a 800 amu.

Método analítico 4 de HPLC/MS

65 El equipo de HPLC consistió en un sistema Waters Alliance™ HT 2795 equipado con un detector Waters 2996 PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters mod. ZQ2000, equipado con una fuente de iones de

electrospray (ESI). El control de la instrumentación, la adquisición y procesado de datos se suministraron mediante los programas de software Empower 2 y MassLynx 4.1.

5 El HPLC se llevó a cabo a 25 °C con un flujo de 1,2 mL/min utilizando una columna X-Terra RP18, 3,5 µm, 20 × 3,0 mm. La fase móvil A fue tampón de hidróxido amónico 0,05 % pH=10 con acetonitrilo (95:5), y una fase móvil B que fue H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90 % en B en 4 minutos, escalando a 100 % en B en 0,1 minutos. El volumen de inyección fue de 10 µL. El espectrómetro de masas se operó en los modos de ión positivo y negativo, se ajustó el voltaje de capilaridad a 3,5 kV (ES⁺) y 2,8 kV (ES⁻); el voltaje de cono fue de 14 V (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la temperatura de la fuente fue de 120 °C; se ajustó a barrido completo en un rango de masas de 100 a 800 amu.

Diversos compuestos de fórmula (I) de la invención, preparados de acuerdo con los ejemplos a continuación, se purificaron mediante HPLC preparativo. Las condiciones de operación se definen a continuación:

15 Método Preparativo 1 de HPLC/MS

El equipo de HPLC consistió en un sistema Waters FractionLynxTM equipado con un detector Waters 2996 PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters mod. ZQ2000, equipado con una fuente de iones de electrospray (ESI). El control de la instrumentación, la adquisición y procesado de datos se suministraron mediante los programas de software Empower 2 y MassLynx 4.1.

25 El HPLC se llevó a cabo a 25 °C con un flujo de 20 mL/min utilizando una columna Waters X-Terra Prep RP18, 10 µm, 250 × 19 mm. La fase móvil A fue ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua/acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B fue acetonitrilo; el gradiente fue de 10 a 90 % en B en 15 minutos. El volumen de inyección fue de 500 µL.

El espectrómetro de masas se operó en los modos de ión positivo y negativo, se ajustó el voltaje de capilaridad a 3,25 kV (ES⁺) y 2,75 kV (ES⁻); el voltaje de cono fue de 14 V (ES⁺) y 25 V (ES⁻); la temperatura de la fuente fue de 120 °C; se ajustó a barrido completo en un rango de masas de 100 a 800 amu.

30 Método Preparativo 2 de HPLC/MS

El equipo de HPLC consistió en un sistema Shimadzu HPLC equipado con un sistema de control SCL-8A, dos bombas LC-8A, detector espectrofotométrico de UV SPD-6A y un sistema de inyección manual Rheodyne. La adquisición (señal analógica) y procesado de datos se proporcionó mediante el programa de software Empower 2.

35 El HPLC se llevó a cabo a 25 °C con un flujo de 40 mL/min utilizando una columna Waters X-Terra MS RP18, 10 µm, 150 × 30 mm. La fase móvil A fue ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua/acetonitrilo (95:5), y la fase móvil B fue H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90 % en B en 15 minutos, escalando entonces al 100 % en B en 0,1 minutos. El volumen de inyección fue de 500 µL.

40 Masa Exacta

Los datos de masas exactas ESI(+) se obtuvieron en un Waters Q-ToF Ultima directamente conectado con micro HPLC 1100 Agilent tal y como se ha descrito previamente (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2004, 18, 511-517).

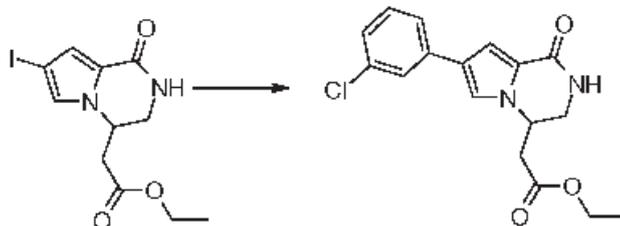
45 La espectrometría de ¹H-RMN se llevó a cabo en un Bruker AVANCE 400 MHz instrumento de bahía simple con gradientes. Estaba equipado con una sonda QNP (sonda intercambiable de cuatro núcleos – ¹H, ¹³C, ¹⁹F y ³¹P) (método 1 de RMN) o en un Mercury VX 400 operando a 400,45 MHz equipado con una sonda de 5 mm de doble resonancia ¹H{¹⁵N-³¹P} sonda de detección indirecta de eje-z-PFG.

La espectrometría de ¹H-RMN se llevó a cabo en un Varian INOVA 599,88 MHz equipado con una sonda ¹H, ¹⁹F de eje-z-PFG.

55 Preparación A

[7-(3-Clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(IV) R2 = 3-clorofenil]

Etapa 1



5 A una solución de (7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)acetato de etilo (1,00 g, 2,87 mmol) en una mezcla desgasificada (con flujo de Ar) de 1,4-dioxano/H₂O (25/5 mL), ácido 3-cloro-fenilbórico (898 mg, 5,74 mmol), carbonato de cesio (2,807 g, 8,61 mmol), se añadió al final 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro, complejado con diclorometano (1:1) (234 mg, 0,287 mmol). Se tapó la mezcla de reacción bajo atmósfera de argón y se agitó a 80 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente bajo vacío y se porcionó el residuo entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. Se purificó el crudo mediante
10 cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: DCM/AcOEt/EtOH: 60/35/5) para proporcionar 0,573 g (60 % de rendimiento) como un sólido marrón claro.

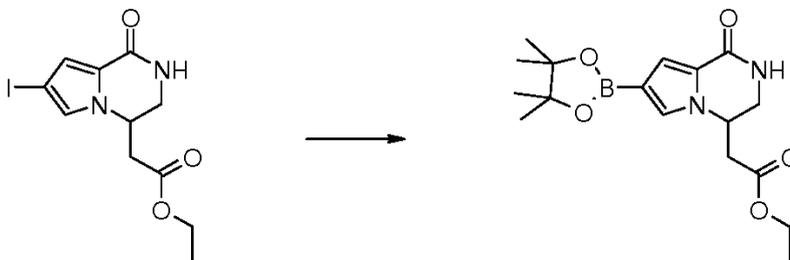
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (d, *J* = 1,22 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 1,83Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 0,98, 2,08, 7,93 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 4,11 (dq, *J* = 1,16, 7,10 Hz, 2H), 3,71 (ddd, *J* = 1,89, 4,18, 13,09 Hz, 1H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 2,89 (dd, *J* = 5,13, 6,84 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,08 Hz, 3H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₈ClN₂O₃ [M+H]⁺ 333,1001 encontrado 333,1005.

20 Preparación B

[1-Oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(V), Z', Z" -C(Me)₂-C(Me)₂-]

25 Etapa 2



30 Se hizo reaccionar (7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)acetato de etilo (200 mg, 0,57 mmol) con bis(pinacolato)diborano (729 mg, 2,8 mmol) en presencia de acetato potásico (170 mg, 1,7 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejado con diclorometano (28 mg, 0,034 mmol) en DMF seco (18 mL) durante 3 horas a 70 °C. Se trató el crudo con agua y AcOEt, se filtró, evaporó y finalmente se purificó en gel de sílice (eluyente: AcOEt/Hex 9/1) para dar el compuesto deseado como un aceite claro con un 40 % de rendimiento.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 1,46 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,59 Hz, 1H), 4,59 - 4,70 (m, 1H), 4,04 - 4,14 (m, 2H), 3,63 (ddd, *J* = 1,65, 4,18, 12,97 Hz, 1H), 3,34-3-39 (m, 1H), 2,83 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H), 1,24 (s, 12H), 1,13 - 1,19 (m, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 348 [M+H]⁺ @ t.r. 5,31 min.

40

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₆BN₂O₅ [M+H]⁺ 348,1966; encontrado 348,1953

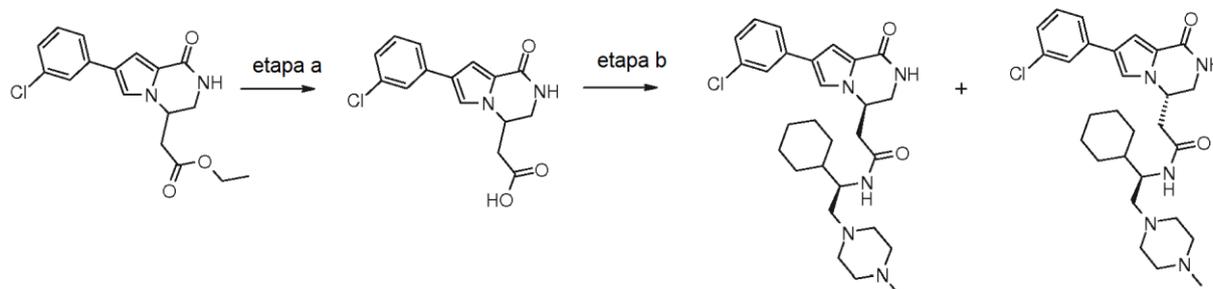
Ejemplo 1

45 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 1) y 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-

metilpiperazin-1-il)etil]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 2)

Etapa 10

5



Etapa a. Preparación de ácido [7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]acético.

10 Se añadió hidróxido de litio (144 mg, 3,44 mmol) a una solución de [7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo (0,573 g, 1,72 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano-agua (5:1, 10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el THF y se diluyó el residuo acuoso con H₂O. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH < 1 ocurriendo una precipitación; se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (450 mg, 85 % de rendimiento).

15

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 305 [M+H]⁺ @ t.r. 4,11 min.

HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₄ClN₂O₃ [M+H]⁺ 305,0688; encontrado 305,0691.

20 **Etapa b.** Se agitó durante 15 min una solución de ácido [7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]acético (63 mg, 0,207 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,361 mL, 2,067 mmol) y HBTU (94 mg, 0,248 mmol) en dioxano seco (25 mL), se añadió a continuación triclorhidrato de (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (83 mg, 0,248 mmol) y se agitó la suspensión final durante 2 h a 70 °C. Se eliminó el disolvente *in vacuo*. Se porcionó el crudo entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5 y 80/20/0,5) dio como primer pico eluido el compuesto 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida como una espuma amarilla pálida 45 mg 42 % de rendimiento.

25

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,52 (td, *J* = 1,22, 8,06 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 0,85, 2,07, 7,93 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,58 - 4,71 (m, 1H), 3,82 (td, *J* = 7,28, 14,37 Hz, 1H), 3,62 - 3,69 (m, 1H), 2,77 (dd, *J* = 7,26, 14,95 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* = 6,35, 14,89 Hz, 1H), 2,33-2,10 (m, 10H), 2,02 (s, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,36 (m, 1H), 1,15-0,90 (m, 5H).

35

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 512 [M+H]⁺ @ t.r. 5,17 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₃₉ClN₅O₂ [M+H]⁺ 512,2787; encontrado 512,2778.

40 y como segundo pico eluido el compuesto 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida como una espuma amarilla pálida 45 mg 42 % de rendimiento.

45

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,40 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 0,98, 2,08, 7,93 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,59 - 4,74 (m, *J* = 5,86 Hz, 1H), 3,75 - 3,89 (m, *J* = 5,49 Hz, 1H), 3,70 (ddd, *J* = 1,53, 4,27, 13,00 Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 8,12, 14,59 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 5,68, 14,59 Hz, 1H), 2,40-2,17 (m, 10H), 2,11 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,51 - 1,35 (m, 4H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,10 - 0,75 (m, 5H).

50

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 512 [M+H]⁺ @ t.r. 5,34 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₃₉ClN₅O₂ [M+H]⁺ 512,2787; encontrado 512,2776.

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituyentes adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

5 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3-fluorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 3)

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 - 7,77 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 6,90 - 7,04 (m, *J* = 2,44 Hz, 1H), 4,58 - 4,69 (m, 1H), 3,75 - 3,91 (m, 4H), 3,66 (dd, *J* = 4,21, 14,22 Hz, 2H), 2,72 - 2,85 (m, *J* = 8,06, 8,06 Hz, 1H), 2,58 - 2,68 (m, *J* = 1,83 Hz, 2H), 2,39 - 2,17 (m, 10H), 2,10 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 4H), 1,28 - 1,20 (m, 1H), 1,09 - 0,75 (m, 5H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 496 [M+H]⁺ @ t.r. 4,85 min.

15 HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₃₉FN₅O₂ [M+H]⁺ 496,3083; encontrado 496,3092.

20 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida trifluoroacetato [(I) R2 = 3-fluorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 4)

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 - 7,85 (m, 2H), 7,24 - 7,43 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 6,88 - 7,02 (m, 1H), 4,60 - 4,76 (m, *J* = 1,10 Hz, 1H), 3,80 - 3,90 (m, 2H), 3,69 - 3,77 (m, *J* = 17,21 Hz, 1H), 3,32 - 3,41 (m, *J* = 3,84, 12,76 Hz, 1H), 2,78 - 2,84 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,59 (dd, *J* = 5,80, 14,71 Hz, 2H), 1,35 - 1,55 (m, *J* = 12,57, 12,57 Hz, 5H), 1,24 (br.s., 1H), 0,89 - 1,04 (m, *J* = 11,35 Hz, 2H), 0,71 - 0,89 (m, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 496 [M+H]⁺ @ t.r. 4,95 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₃₉FN₅O₂ [M+H]⁺ 496,3083; encontrado 496,3085.

30 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4R)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3,4-difluorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] (comp 5)

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,58 - 4,73 (m, 1H), 3,73 - 3,91 (m, *J* = 5,86 Hz, 1H), 3,59 - 3,73 (m, *J* = 1,59 Hz, 1H), 2,76 (dd, *J* = 7,38, 14,59 Hz, 2H), 2,60 (dd, *J* = 6,41, 14,46 Hz, 1H), 2,24 (br.s., 8H), 2,02 - 2,12 (m, 3H), 1,48 - 1,70 (m, *J* = 6,71 Hz, 8H), 1,30 - 1,43 (m, 1H), 0,80 - 1,30 (m, 8H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 542 [M+H]⁺ @ t.r. 5,07 min.

40 HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₄₂F₂N₅O₂ [M+H]⁺ 542,3301; encontrado 542,3307.

45 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4S)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3,4-difluorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] (comp 6)

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (d, *J* = 3,17 Hz, 1H), 7,54 - 7,66 (m, *J* = 9,89 Hz, 2H), 7,29 - 7,43 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 4,60 - 4,72 (m, 1H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,70 (dd, *J* = 4,39, 13,06 Hz, 1H), 3,35 - 3,43 (m, *J* = 3,78 Hz, 1H), 2,86 - 2,95 (m, *J* = 11,35 Hz, 0H), 2,70 - 2,84 (m, 2H), 2,57 (dd, *J* = 6,23, 14,89 Hz, 1H), 2,09 - 2,42 (m, 9H), 1,85 - 1,98 (m, *J* = 3,78 Hz, 1H), 1,81 (t, *J* = 10,74 Hz, 1H), 1,66 - 1,76 (m, *J* = 6,47 Hz, 2H), 1,16 - 1,54 (m, 8H), 0,89 - 1,06 (m, *J* = 4,27 Hz, 2H), 0,69 - 0,88 (m, *J* = 12,57 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 542 [M+H]⁺ @ t.r. 5,22 min.

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₄₂F₂N₅O₂ [M+H]⁺ 542,3301; encontrado 542,3309.

55 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3,4-difluorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il) (comp 7)

60 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (br.s., 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 4,61 (td, *J* = 3,67, 6,83 Hz, 1H), 3,77 - 3,83 (m, 1H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,70 - 2,76 (m, 1H), 2,56 - 2,63 (m, 1H), 2,05 - 2,28 (m, 9H), 1,50 - 1,66 (m, 7H), 1,32 (m, 1H), 0,89 - 1,25 (m, 6H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 514 $[M+H]^+$ @ t.r. 5,0 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{38}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 514,2988; encontrado 514,2985.

- 5 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3,4-difluorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)] (comp 8)

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (br.s., 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,31 - 7,41 (m, 3H), 7,09 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 4,65 (td, J = 3,66, 6,84 Hz, 1H), 3,76 - 3,86 (m, 1 H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,77 (m, 1 H), 2,58 (m, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 11H), 1,42 (m, 4H), 1,24 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 0,81 (m, 4H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 514 $[M+H]^+$ @ t.r. 5,09 min.

- 15 HRMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{38}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 514,2988; encontrado 514,2989.

N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4R)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 2-fluoropiridin-4-il, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)] (comp 9)

20 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, J = 5,37 Hz, 1H), 7,84 (br.s., 1H), 7,67 - 7,80 (m, 2H), 7,54 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 4,62 - 4,75 (m, 1H), 4,00 - 4,15 (m, J = 5,00 Hz, 1H), 3,80 (br.s., 1H), 3,61 - 3,74 (m, J = 5,13 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,85 - 2,60 (m, 7H), 2,62 (s, 6H), 2,26 (m, 4H), 1,84 - 0,93 (m, 11H).

- 25 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 525 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,37 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{42}FN_6O_2$ $[M+H]^+$ 525,3348; encontrado 525,3333.

- 30 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 2-fluoropiridin-4-il, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)] (comp 10)

35 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, J = 5,37 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,77, 5,31 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,59 - 4,72 (m, 1H), 3,72 - 3,83 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 4,39, 12,33 Hz, 1H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 2,83 (d, J = 10,13 Hz, 1H), 2,67 - 2,79 (m, 2H), 2,55 (dd, J = 5,61, 14,65 Hz, 1H), 2,12 - 2,23 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,89 - 1,97 (m, 1H), 1,81 - 1,89 (m, 1H), 1,69 - 1,79 (m, 1H), 1,61 (d, J = 10,62 Hz, 2H), 1,11 - 1,48 (m, 7H), 0,62 - 1,00 (m, 1H).

- 40 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 525 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,37 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{42}FN_6O_2$ $[M+H]^+$ 525,3348; encontrado 525,3340.

- 45 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 2-fluoropiridin-4-il, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)] (comp 11)

50 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 7,83 (br.s., 1H), 7,71 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 1,65, 3,54 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 4,64 - 4,73 (m, 1H), 3,76 - 3,88 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 3,54, 12,45 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 7,63, 15,07 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,18 (m, 13H), 1,64 (m, 4H), 1,35 (m, 1H), 1,12 (m, 4H), 0,95 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 497 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,29 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{38}FN_6O_2$ $[M+H]^+$ 497,3035; encontrado 497,3029.

- 55 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 2-fluoropiridin-4-il, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)] (comp 12)

60 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (br.s., 1H), 8,10 (d, J = 5,37 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 4,67 - 4,75 (m, 1H), 3,64 - 3,84 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 7H), 2,36-2,25 (m, 8H), 1,49 - 1,35 (m, 4 H), 1,24 (m, 1H), 0,99 - 0,87 (m, 2H), 0,85 - 0,70 (m, 5H).

ES 2 639 064 T3

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 497 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,24 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{38}FN_6O_2$ $[M+H]^+$ 497,3035; encontrado 497,302.

5 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(3-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3-hidroxifenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il) (comp 13)

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,27 (br.s., 1H), 7,68 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,28 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,03 - 7,15 (m, 1H), 6,82 - 7,01 (m, 3H), 6,56 (dd, J = 2,26, 7,75 Hz, 1H), 4,57 - 4,71 (m, 1H), 3,74 - 3,88 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 4,27, 12,45 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 8,18, 14,40 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 8,18, 14,40 Hz, 1H), (2,37 - 2,18 (m, 10H), 2,11 (s, 3H), 1,47 (m, 4H), 1,26 (m, 1 H), 1,01 - 0,80 (m, 5H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 494 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,23 min.

15 HRMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{40}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 494,3126; encontrado 494,3108.

20 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[7-(3-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3-hidroxifenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il) (comp 14)

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 522 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,27 min.

25 HRMS (ESI) calculado para $C_{30}H_{44}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 522,34396; encontrado 522,3428.

25 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4R)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3-(trifluorometil)fenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] (comp 15)

30 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 - 7,91 (m, 2H), 7,76 (br.s., 1H), 7,69 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,16 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 4,33 Hz, 1H), 3,79 (br.s., 1H), 3,63 - 3,71 (m, 1H), 3,37 - 3,43 (m, 2H), 2,73 - 2,85 (m, 4H), 2,58 - 2,66 (m, 1H), 2,33 (dd, J = 1,77, 3,60 Hz, 6H), 2,22 (d, J = 10,01 Hz, 1H), 2,04 - 2,13 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 8H), 1,35 - 0,93 (m, 8H).

35 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 574 $[M+H]^+$ @ t.r. 5,41 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{31}H_{43}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 574,3364; encontrado 574,3344.

40 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3-(trifluorometil)fenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] (comp 16)

45 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 - 7,88 (m, 2H), 7,74 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,40 Hz, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,16 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 4,70, 8,61 Hz, 1H), 3,75 - 3,83 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 4,33, 12,02 Hz, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 2,86 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 5,55, 14,59 Hz, 1H), 2,16 - 2,27 (m, 2H), 2,10 - 2,16 (m, 6H), 1,96 (br.s., 1H), 1,72 - 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,20-1,47 (m, 8H), 0,75 - 0,93 (m, 4H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 574 $[M+H]^+$ @ t.r. 5,55 min.

50 HRMS (ESI) calculado para $C_{31}H_{43}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 574,3364; encontrado 574,3343.

55 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3-(trifluorometil)fenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 17)

60 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (br.s., 2H), 7,76 (br.s., 1H), 7,70 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 1,71 Hz, 1 H), 4,60 - 4,70 (m, 1 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 3,64 - 3,72 (m, 1 H), 3,39 (bm, 2H), 2,79 (dd, J = 7,08, 14,77 Hz, 1 H), 2,62 - 2,68 (m, 1 H), 2,07 - 2,34 (m, 11 H), 1,56 - 1,65 (m, 8H), 0,92 - 1,24 (m, 6H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 546 $[M+H]^+$ @ t.r. 5,32 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{39}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 546,3051; encontrado 546,3034.

ES 2 639 064 T3

N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida clorhidrato [(I) R2 = 3-(trifluorometil)fenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 18)

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (br.s., 1H), 7,83 - 7,88 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 3,78 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 4,65 - 4,75 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 9,28 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 4,09, 12,76 Hz, 1H), 3,39 (bm, 2H), 2,73 - 2,80 (m, 3H), 2,18 - 2,34 (m, 8H), 1,24 - 1,48 (m, 6H), 0,75 - 0,97 (m, 4H).

10 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 546 [M+H]⁺ @ t.r. 5,41 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₉H₃₉F₃N₅O₂ [M+H]⁺ 546,3051; encontrado 546,3051.

15 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-1-oxo-7-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 1H-pirazol-4-il, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 19)

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, *J* = 1,59 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,77 - 3,90 (m, 2H), 3,62 - 3,67 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), 2,21 - 2,44 (m, 8H), 1,58 - 1,68 (m, 6H), 1,33 - 1,40 (m, 2H), 1,07 - 1,24 (m, 4H), 0,95 - 1,01 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 468 [M+H]⁺ @ t.r. 3,78 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₃₈N₇O₂ [M+H]⁺ 468,3082; encontrado 468,3068.

25 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(2S)-3,3-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il] (comp 20)

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (br.s., 1H), 7,69 (d, *J* = 9,64 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 1,65 Hz, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,34, 7,81 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 4,57 - 4,70 (m, 1H), 3,77 (dt, *J* = 2,81, 9,83 Hz, 1H), 3,58 - 3,69 (m, *J* = 3,72, 12,02 Hz, 1H), 3,38 (bm, 2H), 2,81 (dd, *J* = 6,84, 15,14 Hz, 1H), 2,61 - 2,70 (m, 1H), 2,13 - 2,33 (m, 10H), 1,99 (br.s., 3H), 0,84 (s, 9H).

35 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 486 [M+H]⁺ @ t.r. 4,6 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₃₇ClN₅O₂ [M+H]⁺ 486,2631; encontrado 486,2617.

40 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il]acetamida clorhidrato [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(2S)-3,3-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il] (comp 21)

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (br.s., 1H), 7,79 (br.s., 1H), 7,70 (d, *J* = 9,76 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 1,77 Hz, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 4,56 - 4,77 (m, 1H), 3,65 - 3,85 (m, 2H), 3,39 (bm, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,15 - 2,36 (m, 8H), 0,79 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 486 [M+H]⁺ @ t.r. 4,89 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₃₇ClN₅O₂ [M+H]⁺ 486,2631; encontrado 486,2624.

50 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] (comp 22)

55 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,65, 7,63 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,56 - 4,75 (m, 1H), 3,79 (td, *J* = 6,91, 13,88 Hz, 1H), 3,62 - 3,73 (m, 1H), 2,74 - 2,85 (m, 1H), 2,68 - 2,74 (m, 1H), 2,59 (dd, *J* = 6,16, 14,59 Hz, 1H), 2,17 (dd, *J* = 6,41, 12,51 Hz, 1H), 1,95 - 2,09 (m, 7H), 1,81 (tt, *J* = 3,65, 11,12 Hz, 1H), 1,44 - 1,72 (m, 10H), 1,29 - 1,44 (m, 1H), 0,71 - 1,27 (m, 8H).

60 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 540 [M+H]⁺ @ t.r. 5,38 min.

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₄₃ClN₅O₂ [M+H]⁺ 540,31; encontrado 540,3102.

ES 2 639 064 T3

2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]] (comp 23)

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (d, *J* = 2,81 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,40 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,39 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 0,92, 1,98, 7,96 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,56 - 4,77 (m, *J* = 7,20 Hz, 1H), 3,74 - 3,89 (m, 1H), 3,62 - 3,73 (m, *J* = 1,59, 4,03 Hz, 1H), 2,80 - 2,92 (m, *J* = 9,76 Hz, 1H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 2,54 - 2,60 (m, 1H), 2,16 - 2,27 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,83 - 1,98 (m, 2H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,56 - 1,68 (m, *J* = 11,47 Hz, 2H), 1,35 - 1,53 (m, 4H), 1,15 - 1,34 (m, 4H), 0,88 - 1,08 (m, 2H),
10 0,67 - 0,90 (m, *J* = 9,89 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 540 [M+H]⁺ @ t.r. 6,02 min.

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₄₃ClN₅O₂ [M+H]⁺ 540,31; encontrado 540,3111.

15 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]] (comp 24)

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,05 Hz, 1H), 7,60 (s, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,18 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,34 Hz, 1H), 4,57 - 4,75 (m, 1H), 3,84 - 3,97 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 3,60, 12,88 Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 2,52 - 2,59 (m, 2H), 2,02 - 2,33 (m, 11 H) 1,00 (d, *J* = 6,47 Hz, 3H).

25 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 444 [M+H]⁺ @ t.r. 4,11 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₁ClN₅O₂ [M+H]⁺ 444,2161; encontrado 444,2151.

30 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida clorhidrato [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = -(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]] (comp 25)

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (br.s., 1H), 7,88 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,69 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 1,71 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 1,10, 7,93 Hz, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1 H), 3,87 - 4,00 (m, 1 H), 3,70 (dd, *J* = 3,60, 12,39 Hz, 1 H), 2,80 - 3,07 (m, 5H), 2,75 (br.s., 3H), 2,62 - 2,70 (m, 1 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,13 - 2,35 (m, 5H), 0,95 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 444 [M+H]⁺ @ t.r. 4,38 min.

40 HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₁ClN₅O₂ [M+H]⁺ 444,2161; encontrado 444,2152.

45 2-[(4S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida [(I) R2 = 5-cloro-2-fluorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]] (comp 26)

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,65 - 4,79 (m, *J* = 3,42 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 4,09, 12,88 Hz, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,75 - 2,83 (m, *J* = 8,91 Hz, 1 H), 2,74 (br.s., 4H), 2,53 - 2,59 (m, *J* = 4,76 Hz, 1H), 2,15 - 2,40 (m, 4H), 1,10 - 1,56 (m, 8H), 0,64 - 1,01 (m, 6H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 530 [M+H]⁺ @ t.r. 5,17 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₃₈ClFN₅O₂ [M+H]⁺ 530,2693; encontrado 530,2704.

55 2-[(4R)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida [(I) R2 = 5-cloro-2-fluorofenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]] (comp 27)

60 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (dt, *J* = 2,62, 6,62 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 9,28 Hz, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,18 - 7,30 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,62 - 4,78 (m, 1H), 3,81 (td, *J* = 7,08, 13,91 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 3,60, 12,76 Hz, 1H), 3,35 - 3,42 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 8,06, 15,01 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J* = 5,74, 15,01 Hz, 1H), 2,01 - 2,31 (m, 10H), 1,98 (s, 3H), 1,50 - 1,73 (m, 6H), 1,28 - 1,42 (m, 1H), 0,80 - 1,20 (m, 6H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 530 [M+H]⁺ @ t.r. 5,02 min.

65

HRMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{36}ClFN_5O_2$ $[M+H]^+$ 530,2693; encontrado 530,2709.

2-[(4R)-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrololo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida dihidrobromuro [(I) R2 = 3-cloro-4-hidroxifenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 28)

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,96 (br.s., 1H), 7,60 - 7,78 (m, 2H), 7,49 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 6,86 - 6,99 (m, 2H), 4,55 - 4,67 (m, 1H), 3,76 - 3,89 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 3,42, 11,96 Hz, 1H), 2,70 - 2,79 (m, 1H), 2,57 - 2,65 (m, 1H), 2,12 - 2,33 (m, 13H), 1,50 - 1,71 (m, 5H), 1,29 - 1,43 (m, 1H), 0,83 - 1,26 (m, 5H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 528 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,34 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{39}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$ 528,2736; encontrado 528,2719.

2-[(4S)-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrololo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida dihidrobromuro [(I) R2 = 3-cloro-4-hidroxifenil, R3 = R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 29)

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 528 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,26 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{39}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$ 528,2736; encontrado 528,27159.

2-[(4S)-6-bromo-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrololo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida dihidrobromuro [(I) R2 = 3-cloro-4-hidroxifenil, R3 = Br, R4 = H, R1 = -NH-R5, R5 = (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 30)

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 - 7,71 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,15 - 7,47 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,46 (d, J = 5,37 Hz, 1H), 4,61 - 4,70 (m, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 3,48, 12,39 Hz, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 2,70 - 2,79 (m, 1H), 2,57 - 2,65 (m, 1H), 2,12-2,33 (m, 13H), 1,50 - 1,71 (m, 5H), 1,29 - 1,43 (m, 1H), 0,83 - 1,26 (m, 5H).

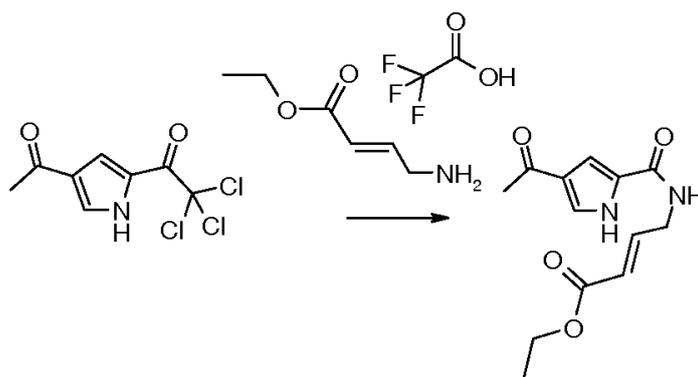
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 606 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,84 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{38}BrClN_5O_3$ $[M+H]^+$ 606,1841; encontrado 606,1839.

Preparación C

(2E)-4-[(4-Acetil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}but-2-enoato de etilo [(X)]

Etapa 4



Se añadió (2E)-4-aminobut-2-enoato trifluoroacetato de etilo (2,665 g, 10,963 mmol) a una solución de 1-(4-acetil-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloroetanonona (1,8 g, 7,07 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (5,4 mL, 32 mmol) en diclorometano (20 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente bajo vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 , hexano-AcOEt 1:1) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,2 g, 65 % de rendimiento).

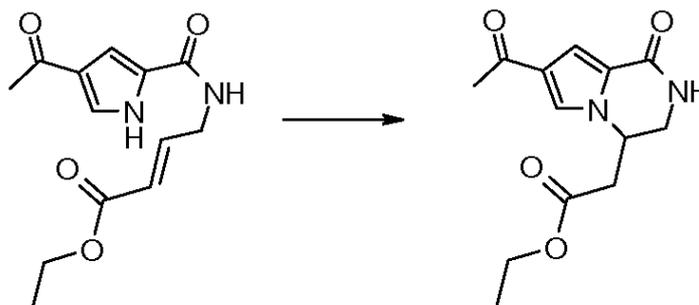
1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,12 (br.s., 1 H), 8,55 (t, J = 5,61 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,59, 3,17 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 1,95 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 4,71, 15,72 Hz, 1H), 5,88 (td, J = 1,83, 15,75 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 4,01 - 4,05 (m, 2H), 2,32 - 2,35 (m, 3H), 1,20 (t, J = 7,08 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 265 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,7 min.

Preparación D

5 (7-Acetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il)acetato de etilo [(XI)]

Etapa 5



10 Se añadió diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano (DBU) (0,04 mL, 0,3 mmol) a una solución de (2E)-4-[(4-acetil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]but-2-enoato de etilo (0,343 g, 1,3 mmol) en acetonitrilo (8 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el disolvente bajo vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 , hexano-AcOEt 1:1) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,24 g, 70 % de rendimiento).

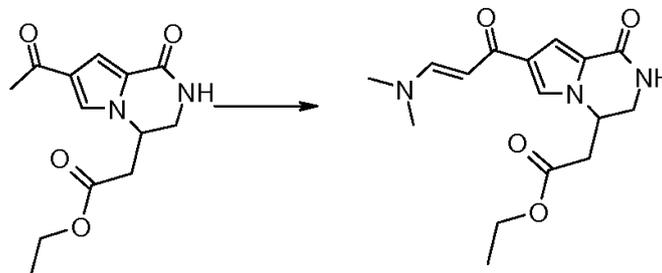
15

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 265 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,15 min.

Preparación E

20 [7-[(2E)-3-(Dimetilamino)prop-2-enil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(XII)]

Etapa 6



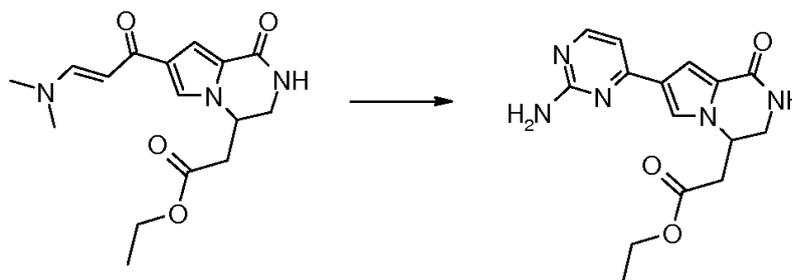
25 Se disolvió 1 g (3,78 mmol) del intermedio (7-acetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il)acetato de etilo en 5 mL de N,N-dimetilformamida diercbutil acetal y se agitó a 110 °C durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se porcionó entre H_2O y DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

30 LC/MS (254 nm) Método 4 HPLC m/z 320 $[M+H]^+$ @ t.r. 3,85 min.

Preparación F

35 [7-(2-Aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(XIV)]

Etapa 7



Se añadió carbonato de guanidina (915 mg, 7,56 mmol) a una suspensión de {7-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il}acetato de etilo (1,21 g, 3,78 mmol) en etanol (5 mL). Se calentó la mezcla mediante irradiación por microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: DCM/AcOEt/EtOH 7/2,5/0,5) para proporcionar 357 mg (rendimiento: 30 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,59 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,61 - 4,79 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,16 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 3,48, 12,51 Hz, 1H), 3,38 (td, J = 3,94, 13,37 Hz, 1H), 2,79 - 2,95 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,14 Hz, 3H).

LC/MS (254 nm) Método 2 HPLC *m/z* 316 [M+H]⁺ @ t.r. 3,62 min.

HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₈N₅O₃ [M+H]⁺ 316,1404; encontrado 316,1400.

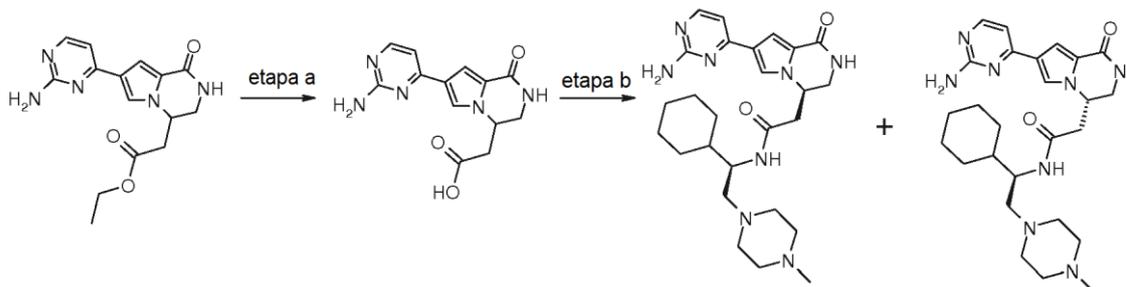
Ejemplo 2

2-[(4R)-7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida [(I) R₂ = 2-aminopirimidin-4-il, R₃ = R₄ = H, R₁ = -NHR₅, R₅ = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 31)

y

2-[(4S)-7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida [(I) R₂ = 2-aminopirimidin-4-il, R₃ = R₄ = H, R₁ = -NHR₅, R₅ = -(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 32)

Etapa 10



Etapa a. Preparación de ácido [7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acético.

Se añadió hidróxido de litio (92 mg, 2,2 mmol) a una solución de [7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo (350 mg, 1,10 mmol) en una mezcla de tetrahydrofurano-agua (5:1, 5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el THF y el residuo acuoso se diluyó con H₂O. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH < 1 ocurriendo entonces una precipitación; se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (268 mg, 85 % de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (br.s., 1H), 8,13 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,59 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,84 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,57 - 4,83 (m, 1H), 3,61 - 3,77 (m, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 2,73 - 2,91 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 288 [M+H]⁺ @ t.r. 2,10 min.

HRMS (ESI) calculado para C₁₃H₁₄N₅O₃ [M+H]⁺ 288,1091; encontrado 288,109.

Etapa b. Una solución de ácido 7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acético (60 mg, 0,197 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,250 mL, 1,96 mmol) y HBTU (89 mg, 0,236 mmol) en dioxano seco (10 mL) se agitó durante 15 min, entonces se añadió (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina triclorhidrato (75,8 mg, 0,226 mmol) y se agitó la suspensión final durante 2 h a 70 °C. Se eliminó el disolvente *in vacuo*. Se porcionó el crudo entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5) dio como primer pico eluido el compuesto 2-[(4R)-7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida como una espuma amarillo pálido (5 mg, 5 % rendimiento).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 495 [M+H]⁺ @ t.r. 3,50 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}N_8O_2$ $[M+H]^+$ 495,3191; encontrado 495,3190.

y dio como segundo pico eluido el compuesto 2-[(4S)-7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida como una espuma amarilla pálida (15 mg, 15 % de rendimiento).

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, $J = 5,13$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,15$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,71$ Hz, 1H), 7,21 - 7,31 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 1,71$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 5,13$ Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,62 - 4,75 (m, 1H), 3,76 - 3,83 (m, 1H), 3,72 (dd, $J = 4,03, 12,69$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 8,97, 14,46$ Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,45-2,18 (m, 15H), 1,69 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 4H), 0,96 - 0,73 (m, 5H).

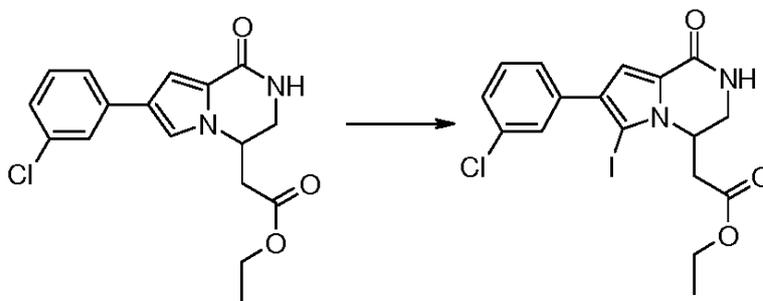
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 495 $[M+H]^+$ @ t.r. 3,55 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}N_8O_2$ $[M+H]^+$ 495,3191; encontrado 495,3173.

Preparación G

[7-(3-Clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(XV) R2 = 3-clorofenil, Hal = yodo]

Etapa 8



Se disolvió [7-(3-Clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo (280 mg, 0,84 mmol) en DCM, se enfrió en baño de hielo y se añadieron CF_3COOAg (186 mg, 0,84 mmol) y yodo (214 mg, 0,84 mmol). Se calentó la reacción a temperatura ambiente y tras 1 hora se había completado. Se filtró a través de papel, se evaporó y se purificó el crudo mediante cromatografía de silice (eluyente: hexano/ $AcOEt$ 3/2) para dar 228 mg del producto deseado (59 % de rendimiento).

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, $J = 4,88$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 1,77$ Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,45 (t, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,30 - 7,41 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,65 - 4,81 (m, 1H), 4,12 (q, $J = 7,08$ Hz, 2H), 3,84 (dd, $J = 4,21, 13,49$ Hz, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 2,81 (dd, $J = 10,01, 15,50$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 3,60, 15,68$ Hz, 1H), 1,21 (t, $J = 7,08$ Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 458 $[M+H]^+$ @ t.r. 3,59 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{17}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 458,9967; encontrado 458,9963.

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituyentes adecuados, se preparó el siguiente compuesto

[7-(3-fluorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, $J = 4,88$ Hz, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,13 (dddd, $J = 1,16, 2,69, 7,95, 9,08$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,69 - 4,77 (m, 1H), 4,12 (q, $J = 7,12$ Hz, 2H), 3,84 (dd, $J = 3,78, 13,30$ Hz, 1H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 2,81 (dd, $J = 10,13, 15,50$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 3,23, 15,93$ Hz, 1H), 1,16 - 1,25 (m, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 443 $[M+H]^+$ @ t.r. 5,64 min.

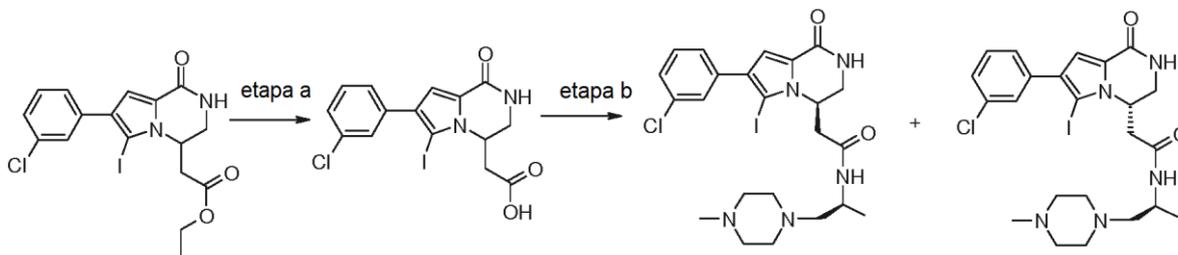
HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{17}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 443,0263; encontrado 443,0255.

Ejemplo 3

2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = yodo, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il] (comp 33)

y
2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = yodo, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il] (comp 34)

Etapa 10



Etapa a. Preparación de ácido [7-(3-clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acético.

Se añadió hidróxido de litio (17 mg, 0,71 mmol) a un solución de [7-(3-clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo (0,108 g, 0,23 mmol) en una mezcla de etanol-agua (5:1,5 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el EtOH y se diluyó el residuo acuoso con H₂O. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH<1 y se extrajo con acetato de etilo; se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dejar el compuesto del título como un aceite claro (85 % de rendimiento) que se sometió a la siguiente etapa sin caracterización.

Etapa b. Se agitó durante 15 min una solución de ácido [7-(3-clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acético (90 mg, 0,21 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,324 mL, 1,88 mmol) y HBTU (95 mg, 0,25 mmol) en dioxano seco (10 mL); a continuación se añadió triclohidrato de (2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-amina (66 mg, 0,25 mmol) y se agitó la suspensión final durante 3 h a 80 °C.

Se eliminó el disolvente *in vacuo*. Se porcionó el crudo entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5) dio como primer pico eluido el compuesto 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida como una espuma blanca 23 mg, 20 % de rendimiento.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 1,71 Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,72 (td, J = 3,77, 10,89 Hz, 1H), 3,87 - 4,03 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 3,84, 13,00 Hz, 1H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 1H), 2,19 - 2,43 (m, 10H), 2,08 - 2,18 (m, 4H), 1,05 (d, J = 6,59 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 570 [M+H]⁺ @ t.r. 2,35 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₀ClN₅O₂ [M+H]⁺ 570,1128; encontrado 570,1107.

Como segundo pico eluido, el compuesto 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida como una espuma blanca 10 mg, 8 % de rendimiento.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, J = 8,18 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 1,71 Hz, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,63 - 4,79 (m, 1H), 3,99 (td, J = 7,09, 14,49 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 3,84, 13,00 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 5,00, 13,06 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 11,11, 14,65 Hz, 1H), 2,23 - 2,46 (m, 10H), 2,09 - 2,19 (m, 4H), 0,93 - 1,12 (m, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 570 [M+H]⁺ @ t.r. 2,48 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₀ClN₅O₂ [M+H]⁺ 570,1128; encontrado 570,1121.

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituyentes adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

5 2-[(4*R*)-7-(3-fluorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-4-il]-*N*-[(2*S*)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-fluorofenil, R3 = yodo, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2*S*)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il] (comp 35)

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 4,88 Hz, 1H), 7,32 - 7,49 (m, 3H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,68 - 4,73 (m, 1H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 3,79 (dd, *J* = 4,09, 13,37 Hz, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 2,62 (dd, *J* = 10,92, 14,95 Hz, 1H), 2,21 - 2,43 (m, 9H), 2,13 - 2,18 (m, 1H), 2,11 - 2,13 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H).

LCMS (Método 4 HPLC): *m/z* 554 [M+H]⁺ @ t.r. 2,33 min.

15 HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₀FIN₅O₂ [M+H]⁺ 554,1423; encontrado 554,1412.

20 2-[(4*S*)-7-(3-fluorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-4-il]-*N*-[(2*S*)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-fluorofenil, R3 = yodo, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2*S*)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il] (comp 36)

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,76 Hz, 1H), 7,28 - 7,49 (m, 3H), 7,07 - 7,19 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,61 - 4,80 (m, 1H), 3,99 (td, *J* = 7,05, 14,46 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 4,09, 13,24 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J* = 5,07, 13,12 Hz, 1H), 2,61 (dd, *J* = 11,05, 14,59 Hz, 1H), 2,22 - 2,46 (m, 9H), 2,10 - 2,18 (m, 4H), 1,03 (d, *J* = 6,47 Hz, 3H).

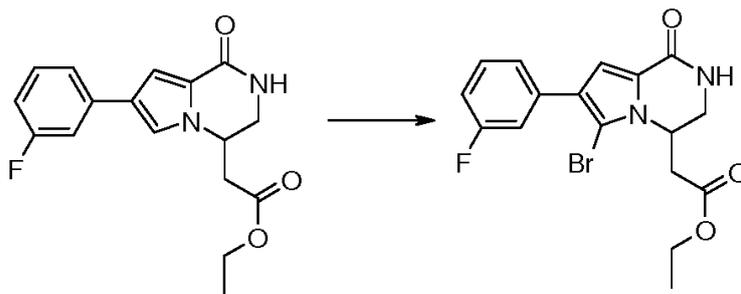
LCMS (Método 4 HPLC): *m/z* 554 [M+H]⁺ @ t.r. 2,44 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₀FIN₅O₂ [M+H]⁺ 554,1423; encontrado 554,1397.

30 Preparación H

[6-Bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-4-il]acetato de etilo [(XV) R2 = 3-clorofenil, Hal = bromo]

35 Etapa 8



40 Se disolvió [7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-4-il]acetato de etilo (116 mg, 0,36 mmol) en dioxano seco (15 mL) y se hizo reaccionar con *N*-bromosuccinimida (72 mg, 0,40 mmol) durante una noche a temperatura ambiente. Se secó el crudo bajo vacío y se purificó en gel de sílice acetato de etilo/hexano 3/2 para dar el compuesto deseado con rendimiento cuantitativo.

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (d, *J* = 4,88 Hz, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,14 (ddd, *J* = 3,23, 5,80, 8,91 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,72 - 4,83 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,20 Hz, 2H), 3,85 (dd, *J* = 4,03, 13,43 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 5,00, 13,06 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 9,58, 15,44 Hz, 1H), 2,61 (dd, *J* = 4,15, 15,26 Hz, 1H), 1,17 - 1,21 (m, 3H).

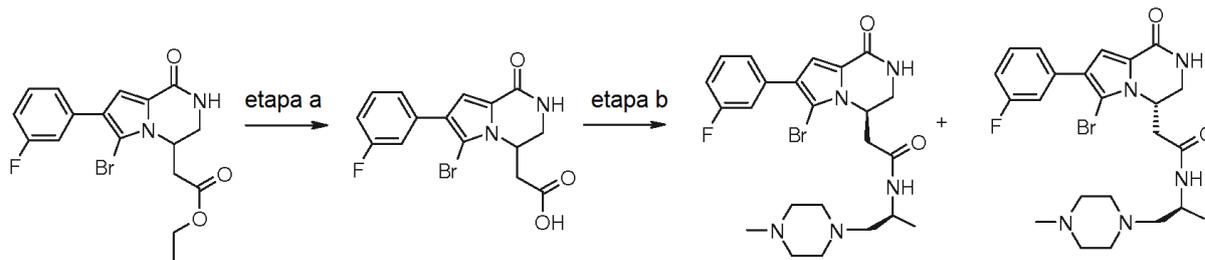
LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 395 [M+H]⁺ @ t.r. 6,02 min.

Ejemplo 4

2-[(4*R*)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]-*N*-[(2*S*)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-fluorofenil, R3 = bromo, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2*S*)-1-(4-etilpiperazin-1-il)propan-2-il] (comp 37)

y
2-[(4*S*)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]-*N*-[(2*S*)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-fluorofenil, R3 = bromo, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2*S*)-1-(4-etilpiperazin-1-il)propan-2-il] (comp 38)

Etapa 10



15 **Etapa a.** Preparación de ácido [6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]acético.

Se añadió hidróxido de litio (17 mg, 0,72 mmol) a una solución de [6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]acetato de etilo (0,095 g, 0,24 mmol) en una mezcla de isopropanol-agua (1:4, 5 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporaron los disolventes y el residuo acuoso se acidificó con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH<1 y se extrajo a continuación con acetato de etilo; se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y evaporó para dejar el compuesto del título como un aceite claro (85 % de rendimiento) que se sometió a la siguiente etapa sin caracterización.

25 **Etapa b.** Se agitó durante 15 min una solución de ácido [7-(3-fluorofenil)-6-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]acético (50 mg, 0,14 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,211 mL, 1,23 mmol) y HBTU (62 mg, 0,16 mmol) en dioxano seco (5 mL); se añadió a continuación (2*S*)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-amina triclorhidrato (43 mg, 0,16 mmol) y se agitó la suspensión final durante 3 h a 80 °C.

30 Se eliminó el disolvente *in vacuo*. Se porcionó el crudo entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5 y 80/20/0,5) dio como primer pico eluido el compuesto 2-[(4*R*)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]-*N*-[(2*S*)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida como una espuma blanca 13 mg.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 - 7,88 (m, 2H), 7,38 - 7,49 (m, 3H), 7,09 - 7,19 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,72 - 4,80 (m, 1H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 4,03, 13,67 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 5,19, 13,00 Hz, 1H), 2,60 - 2,69 (m, 1H), 2,20 - 2,42 (m, 10H), 2,06 - 2,16 (m, 4H), 1,04 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H).

40 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 506 [M+H]⁺ @ t.r. 4,32 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₀BrFN₅O₂ [M+H]⁺ 506,1562; encontrado 506,1574.

Como segundo pico eluido el compuesto 2-[(4*S*)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]-*N*-[(2*S*)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida como una espuma blanca 10 mg.

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,00 Hz, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 3H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,72 - 4,82 (m, 1H), 3,91 - 4,02 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 3,78, 13,30 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J* = 5,00, 3,18 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 10,68, 14,59 Hz, 1H), 2,20 - 2,45 (m, 10H), 2,09 - 2,18 (m, 4H), 1,02 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H).

50 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 506 [M+H]⁺ @ t.r. 4,52 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₀BrFN₅O₂ [M+H]⁺ 506,1562; encontrado 506,1542.

55 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituyentes adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

2-[(4*R*)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]-*N*-[(2*S*)-1-hidroxiopropan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-fluorofenil, R3 = bromo, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2*S*)-1-hidroxiopropan-2-il] (comp 39)

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, $J = 7,81\text{Hz}$, 1H), 7,80 (d, $J = 5,00\text{ Hz}$, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 3H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,74 - 4,81 (m, 1H), 4,67 (t, $J = 5,61\text{Hz}$, 1H), 3,74 - 3,84 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,17 - 3,24 (m, 2H), 2,61 - 2,73 (m, 1H), 2,28 - 2,40 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,71\text{Hz}$, 3H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrFN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,0667; encontrado 424,0656.

10 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ t.r. 4,86 min.

2-[(4*S*)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]-*N*-[(2*S*)-1-hidroxiopropan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-fluorofenil, R3 = bromo, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2*S*)-1-hidroxiopropan-2-il] (comp 40)

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, $J = 7,93\text{ Hz}$, 1H), 7,78 (d, $J = 5,00\text{ Hz}$, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 3H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,73 - 4,82 (m, 1H), 4,68 (t, $J = 5,68\text{ Hz}$, 1H), 3,75 - 3,84 (m, 2H), 3,38 - 3,43 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 2H), 2,67 (dd, $J = 10,44, 14,95\text{ Hz}$, 1H), 2,32 - 2,39 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,71\text{Hz}$, 3H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrFN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,0667; encontrado 424,0651.

20 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ t.r. 4,99 min.

2-[6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]acetamida [(I) R2 = 3-fluorofenil, R3 = bromo, R4 = H, R1 = NH $_2$] (comp 41)

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (d, $J = 5,25\text{ Hz}$, 1H), 7,52 (br.s., 1H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,75 (td, $J = 3,43, 11,20\text{ Hz}$, 1H), 3,81 (dd, $J = 3,42, 13,30\text{ Hz}$, 1H), 3,41 (dd, $J = 5,07, 13,37\text{ Hz}$, 1H), 2,63 - 2,74 (m, 1H), 2,24 - 2,38 (m, 1H).

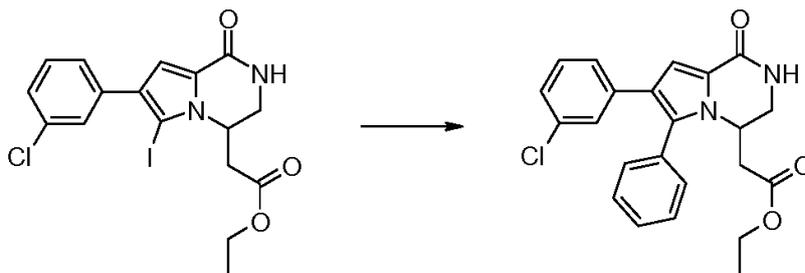
30 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ t.r. 4,75 min.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrFN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366,0248; encontrado 366,0235.

Preparación I

35 [7-(3-Clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]acetato de etilo [(XVI) R2 = 3-clorofenil, R3 = fenil]

Etapa 9



40 Se añadieron de forma sucesiva, bajo atmósfera de argón, ácido fenilborónico (130 mg, 1,07 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (9,4 mg, 0,013 mmol), carbonato sódico (85,0 mg, 0,80 mmol) y cloruro de litio (34 mg, 0,81 mmol) a una solución de [7-(3-clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-4-il]acetato de etilo (123 mg, 0,269 mmol) en 9 mL de 1,4-dioxano y 1 mL de agua. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 4 horas en un vial sellado. Se filtró la reacción a través de un cojín de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. El crudo se porcionó entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 3/2) llevó al compuesto deseado con un 90 % de rendimiento.

50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 (d, $J = 4,76\text{ Hz}$, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 3H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,08 - 7,11 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 3,82 - 3,96 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 2,69 - 2,78 (m, 1H), 2,25 - 2,36 (m, 1H), 1,05 (t, $J = 7,14\text{ Hz}$, 3H).

55 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ t.r. 6,80 min.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,1314; encontrado 409,1301.

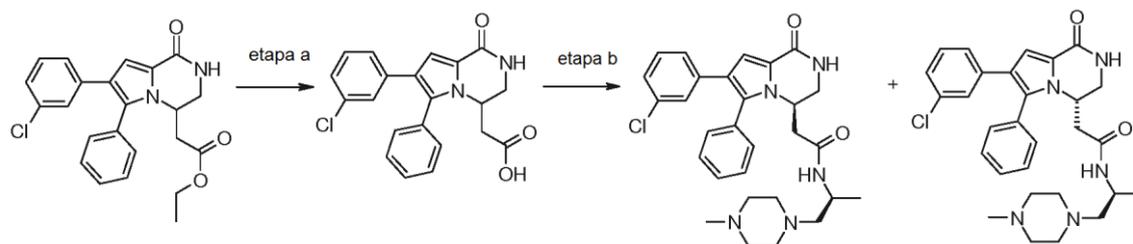
Ejemplo 5

2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = fenil, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2S)-1-hidroxipropan-2-il] (comp 42)

y

2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = fenil, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = -(2S)-1-hidroxipropan-2-il] (comp 43)

Etapa 10



Etapa a. Preparación de ácido [7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acético

Se añadió hidróxido de litio (30 mg, 1,25 mmol) a una solución de [7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo (0,17 g, 0,42 mmol) en una mezcla de isopropanol-agua (1:4, 5 mL) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporaron los disolventes y se acidificó el residuo acuoso con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH<1 y se extrajo a continuación con acetato de etilo; se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y evaporó para dar el compuesto del título como un aceite claro (85 % de rendimiento) que se sometió a la siguiente etapa sin caracterizar.

Etapa b. Se agitó durante 15 min una solución de ácido [7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acético (90 mg, 0,24 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,367 mL, 2,13 mmol) y HBTU (107 mg, 0,28 mmol) en dioxano seco (5 mL); a continuación se añadió triclóridrato de (2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-amina (75 mg, 0,28 mmol) y se agitó la suspensión final durante 4 h a 80 °C.

Se eliminó el disolvente in vacuo. A continuación se porcionó el crudo entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente in vacuo. La purificación mediante cromatografía de columna en gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5 y 80/20/0,5) dio como primer pico eluido el compuesto 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (d, *J* = 4,88 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 3H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,45 - 4,59 (m, 1H), 3,68 - 3,91 (m, 2H), 2,60 (dd, *J* = 10,74, 15,14 Hz, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,15 - 2,33 (m, 10H), 2,11 - 2,12 (m, 3H), 1,97 - 2,10 (m, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 520 [M+H]⁺ @ t.r. 5,03 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₉H₃₄ClN₅O₂ [M+H]⁺ 520,2474; encontrado 520,2481.

Como segundo pico eluido el compuesto 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida como una espuma blanca.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, *J* = 4,76 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 3H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,41 - 4,60 (m, 1H), 3,74 - 3,90 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 1H), 2,61 (dd, *J* = 10,86, 14,65 Hz, 1H), 2,23 - 2,37 (m, 8H), 2,19 (dd, *J* = 7,38, 12,14 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,03 - 2,10 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 2,62, 14,71 Hz, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,71 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 520 [M+H]⁺ @ t.r. 5,22 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₉H₃₄ClN₅O₂ [M+H]⁺ 520,2474; encontrado 520,2493.

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituyentes adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(3R)-piperidin-3-il]acetamida clorhidrato [(I) R2 = 3-clorofenil, R3 = fenil, R4 = H, R1 = NHR5 R5 = (3R)-piperidin-3-il] (comp 44)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H) 7,73 (d, *J* = 5,1Hz, 1H) 7,34 - 7,54 (m, 5 H) 7,18 - 7,23 (m, 1H) 7,12 - 7,16 (m, 1H) 7,00 - 7,10 (m, 3 H) 4,50 - 4,54 (m, 1H) 3,85 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H) 3,68 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,18(m, 1H), 2,60 - 2,76 (m, 3H), 2,46 (m,1H), 1,73 (m, 2H), 1,27 - 1,63 (m, 2H).

5 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 463 [M+H]⁺ @ t.r. 4,89 min.

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₈ClN₄O₂ [M+H]⁺ 463,1895; encontrado 463,1896.

FARMACOLOGÍA

10 Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteína cinasa y por consiguiente útiles, por ejemplo, para la restricción de la proliferación descontrolada de células tumorales.

15 En terapia, pueden ser utilizados en el tratamiento de diversos tumores tales como los que se han definido previamente, así como en el tratamiento de otros trastornos de proliferación celular como la hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con la arteroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y restenosis posquirúrgica.

Las abreviaturas y formas acortadas utilizadas en la presente tienen los siguientes significados:

20	Ci	Curie
	DMSO	dimetilsulfóxido
	KDa	kiloDalton
	microCi	microCurie
25	mg	miligramo
	microg	microgramo
	ng	nanogramo
	L	litro
	mL	mililitro
30	mL	microlitro
	M	molar
	mM	milimolar
	mM	micromolar
	nM	nanomolar

35 Ensayos bioquímicos para inhibidores de la actividad de cinasa PIM1

La actividad inhibidora de inhibidores putativos de cinasa y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó utilizando un ensayo de transfosforilación.

40 Péptidos específicos o sustratos proteicos son transfosforilados mediante su cinasa ser-thr o tyr específica en presencia de ATP marcado con ³³P-γ-ATP, y en presencia de sus propios tampones óptimos y cofactores.

45 Al final de la reacción de fosforilación, más de un 98 % del ATP sin marcar y del ATP radioactivo es capturado mediante un exceso de resina de intercambio iónico Dowex; la resina se deposita en el fondo de la placa de reacción por gravedad. Posteriormente se retira el sobrenadante y se transfiere a una placa de conteo para evaluar el conteo-β.

Reactivos / condiciones de ensayo

50 *i. Preparación de la resina Dowex*

Se pesaron 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada a medida 1x8 200-400 mesh, 2,5 Kg) y se diluyeron hasta 2 L en formiato sódico 150 mM, pH 3,00.

55 Se dejó depositar la resina (varias horas) y se descartó el sobrenadante.

Después de tres lavados como el anterior durante un par de días, se dejó depositar la resina y se añadieron dos volúmenes (respecto al volumen de resina) de tampón formiato sódico 150 mM.

60 Se midió entonces el pH que debería estar alrededor de 3,00.

La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina preparada se mantiene a 4 °C antes del uso.

65 *ii. Tampón cinasa (KB)*

El tampón para el ensayo de PIM1 estaba compuesto de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 μM y BSA 0,2 mg/mL.

Se expresó PIM1 humana de longitud completa y se purificó tal y como se describe en Bullock AN, y col. J. Biol. Chem. 2005, 280, 41675-82.

La enzima mostró una cinética lineal después de un etapa de pre-activación mediante auto-fosforilación en las siguientes condiciones: se incubó PIM1 1,7 μM durante 1 h a 28 °C en presencia de ATP 125 μM.

iii. Condiciones de ensayo

Concentración de ATP: 200 μM

³³P-γ-ATP: 6 nM

Concentración de enzima: 1 nM

Concentración de sustrato Aktide (número de registro del Servicio Chemical Abstract 324029-01-8): 25 μM

iv. Ensayo robotizado Dowex

La mezcla del ensayo consistió en:

- 1) 3x Mezcla de enzima (preparada en tampón cinasa 3X), 5 μL/pocillo
- 2) 3x sustrato y mezcla de ATP (realizada en ddH₂O), junto con ³³P-γ-ATP, 5 μL/pocillo
- 3) 3x compuestos de prueba (diluidos en ddH₂O – DMSO 3 %) - 5 μL/pocillo

Véase a continuación para la dilución del compuesto y el esquema de ensayo

v. Dilución de los compuestos

Para la determinación de IC₅₀, se recibieron los compuestos de ensayo como una solución 1 mM en DMSO 100 % y se distribuyeron en placas de 96 pocillos: a continuación, los compuestos se dispusieron en la primera columna de una nueva placa de 96 pocillos (A1 a G1), 100 μL/pocillo.

Se utilizó una estación automatizada (Biomek FX, Beckman) para las diluciones en serie, produciendo diluciones 1:3 en DMSO 100 %, desde la línea A1 a A10, para todos los compuestos de la columna. Adicionalmente, se prepararon 4-5 copias de placas hija mediante el remuestreo de 5 μL del primer grupo de placas de dilución con DMSO 100 % en placas de 384 pocillos profundos: se descongeló una copia de estas placas de dilución en serie con los compuestos de prueba el día del ensayo, se reconstituyó a la concentración de trabajo (3 veces la concentración final) con 162 μL/pocillo de agua y se utilizaron para los ensayos de determinación de IC₅₀. En un experimento estándar, la concentración más alta (3X) de los compuestos es típicamente 30 μM, mientras que la más baja es típicamente 1,5 nM. Cada placa de 384 pocillos genera al menos una curva estándar del inhibidor de estauroesporina y pocillos de referencia (actividad enzimática total vs no actividad enzimática) para la evaluación de Z' y la relación de señal respecto al ruido (S/B).

vi. Esquema de ensayo

Se prepararon placas de 384 pocillos, con fondo en V (placas de ensayo) con 5 μL de los compuestos diluidos tal y como se describe previamente (3X) y se colocaron a continuación en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene un cabezal de 384 puntas para el comienzo del ensayo, más un cabezal de 96 puntas para la dispensación de la resina) junto con un reservorio de la mezcla de enzima (3X) y otro para la mezcla de ATP (3X).

Los datos se analizaron mediante una versión adaptada internamente del paquete SW "Assay Explorer", el cuál proporciona ajuste sigmoideo de las curvas de las diez diluciones para la determinación del IC₅₀ en las rutinas de confirmación de ensayo/éxito secundarias.

Método para el ensayo de inhibición de PIM2 cinasa: técnica Dowex

i. Tampón cinasa (KB)

El tampón para el ensayo de PIM2 estaba compuesto de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 μM y 0,2 mg/mL BSA.

Se expresó PIM2 humana de cadena completa y se purificó como se describe en Fedorov O, y col., PNAS 2007 104, 51, 20523-28.

ii. Condiciones de ensayo (concentraciones finales)

Concentración de enzima = 1,5 nM

Concentración de sustrato Aktide (número de registro del servicio Chemical Abstract 324029-01-8) = 5 μ M

ATP = 4 μ M

33 P- γ -ATP = 1 nM

5

iii. *Ensayo robotizado Dowex*

Ver arriba: mismo procedimiento que el descrito para PIM1.

10 Ensayo de proliferación *in vitro*

15 Se sembraron células MV-4-11 (bifenotípicas de leucemia mielomonocítica B) (1250 células/pocillo) en placas de 384 pocillos en medio completo (RPMI 1640 o EMEM plus suero fetal bovino 10 %) y se trataron con los compuestos disueltos en DMSO 0,1 %, 24 h después del sembrado. Se incubaron las células a 37 °C y CO₂ 5 % y después de 72 horas se procesaron las placas utilizando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

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

25 Se añadió brevemente a cada pocillo una solución del reactivo 25 μ L/pocillo y tras 5 minutos agitando las microplacas se leyeron mediante el luminómetro Envision (PerkinElmer). La señal luminiscente fue proporcional al número de células presente en el cultivo.

Se evaluó la actividad inhibitoria comparando los datos tratados versus los datos de control utilizando el programa Assay Explorer (MDL). Se calculó el IC₅₀ utilizando una curva de interpolación sigmoidea.

30 Dados los ensayos de inhibición anteriores, los compuestos de fórmula (I) de la invención presentan una buena actividad de inhibición de la proliferación celular, típicamente con un IC₅₀ por debajo de 0,05 microM y una buena actividad de inhibición de PIM2, típicamente con un IC₅₀ muy por debajo de 0,2 microM.

35 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de la invención muestran una buena actividad de inhibición de la proliferación celular, típicamente con un IC₅₀ en el intervalo de 1 a 7 microM en células MV-4-11.

La Tabla A siguiente informa de los datos experimentales de algunos compuestos representativos de la invención de fórmula (I), probados para el ensayo específico *in vitro* de cinasa descrito anteriormente para los enzimas PIM-1 y PIM-2 en comparación con algunos compuestos de referencia de la técnica anterior.

40 La Tabla A siguiente también informa de la actividad antiproliferativa de varios compuestos representativos de la invención de fórmula (I) ensayados frente a células MV-4-11 en comparación con varios compuestos Ref. de la técnica anterior.

Los compuestos Ref. se dan a conocer en la solicitud de patente WO2010/031816 citada anteriormente.

45 Tabla A

Compuesto	PIM-1 IC ₅₀ μ M	PIM-2 IC ₅₀ μ M	MV4-11 IC ₅₀ μ M
Comp. Ref. 1 (A157-M-B65 isómero S)	0,01	0,10	>10
Comp. Ref. 2 (A127-M-B65 isómero S)	0,01	0,18	>10
Comp. Ref. 3 (A127-M-B61 isómero S)	0,02	0,25	>10
2	0,001	0,037	1,53
6	0,008	0,171	3,15

ES 2 639 064 T3

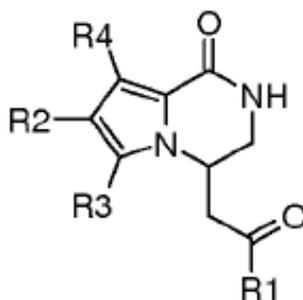
10	0,006	0,057	6,75
23	0,001	0,036	1,13
26	0,002	0,132	1,16

Hasta este punto, los compuestos novedosos de la invención están dotados inesperadamente de una potente actividad de inhibición de PIM-1 y PIM-2, resultando en una actividad antiproliferativa más alta que lo de los compuestos previos en el arte estructuralmente similares. Por tanto, los compuestos de la invención son particularmente favorables, en la terapia, contra el cáncer.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5

donde

R1 es NR5R6

10

donde R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; o R5 y R6 junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;

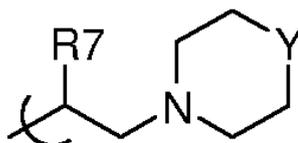
15

R2 es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo;

20

R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

siempre que R3 y R4 sean hidrógeno, R5 sea un grupo de fórmula



25

donde R7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, y cicloalquil-alquilo; e Y es N-R' o CH-NR'R'', donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

30

donde con "heterociclilo" se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre;

35

donde con "arilo" se indica un hidrocarburo carbocíclico o heterocíclico con fracciones de 1 a 2 anillos, bien fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos es aromático;

40

donde cualquiera de los grupos R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R' y R'' anteriores puede estar sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloiloxycarbonilo, heterocicililoxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino,

45

hidroxiaminocarbonil alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquilfosfonato.

5
2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 donde:
R1 es NR5R6 donde R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido
10 seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, o, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, R5 y R6 pueden formar un grupo heterocicilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S.

15
3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 o 2 donde:
R1 es NR5R6 donde R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido
seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilalquilo, heterocicilo
y heterocicilalquilo, o, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, R5 y R6 pueden formar un grupo
20 heterocicilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 3 donde:
R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-
25 C₆ lineal o ramificado, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo.

5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se define en la reivindicación 1 el cual se selecciona del grupo consistente en:

30 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,

2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,

35 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

40 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4R)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

45 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4S)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

50 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

55 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4R)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

60 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

65

ES 2 639 064 T3

- N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-7-(3-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
- 5 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[7-(3-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
- N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4R)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
- 10 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]-2-[(4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
- N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4R)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
- 15 N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
- N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2-[(4S)-1-oxo-7-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,
- 20 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il]acetamida,
- 25 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il]acetamida,
- 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]acetamida,
- 30 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]acetamida,
- 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,
- 35 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,
- 2-[(4S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,
- 40 2-[(4R)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,
- 45 2-[(4R)-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,
- 2-[(4S)-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,
- 50 2-[(4S)-6-bromo-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,
- 2-[(4R)-7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,
- 55 2-[(4S)-7-(2-aminopirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida,
- 60 2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-6-iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,
- 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-6-iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,
- 65

2-[(4R)-7-(3-fluorofenil)-6-iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,

5 2-[(4S)-7-(3-fluorofenil)-6-iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,

2-[(4R)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,

10 2-[(4S)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,

15 2-[(4R)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]acetamida,

2-[(4S)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]acetamida,

20 2-[6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acetamida,

2-[(4R)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida,

25 2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(2S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]acetamida y

2-[(4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]-N-[(3R)-piperidin-3-il]acetamida.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque el proceso comprende la etapa siguiente:

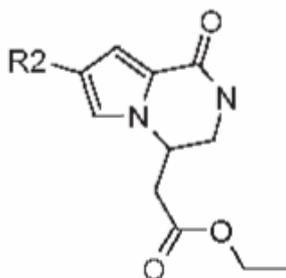
Etapa 10) Reacción de un compuesto de fórmula (VII)



35 donde R5 y R6 son hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; o R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S,

40 alternativamente con

- Un compuesto de fórmula (IV)



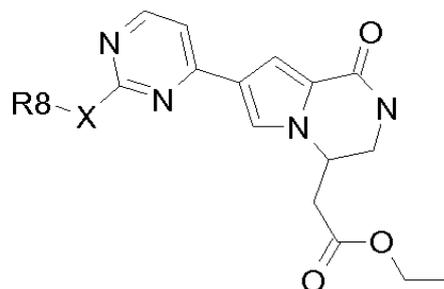
(IV)

45 donde R2 es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

o

50

- un compuesto de fórmula (XIV)

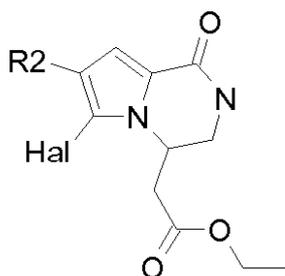


(XIV)

5 donde X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre -NR', -O- y -S-, donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y R8 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido
10 seleccionado entre amino, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

o

- un compuesto de fórmula (XV)



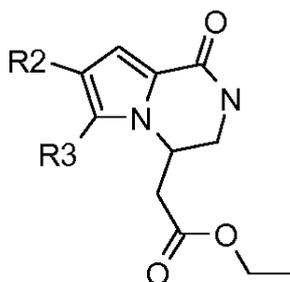
(XV)

15 donde R2 es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo y Hal es halógeno;

o

20

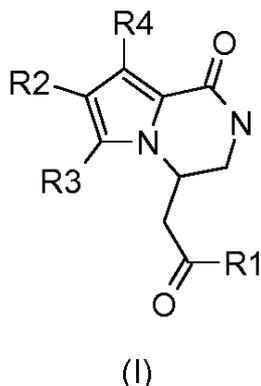
- un compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

25 donde R2 es arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo y R3 es un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

para rendir un compuesto de fórmula (I)

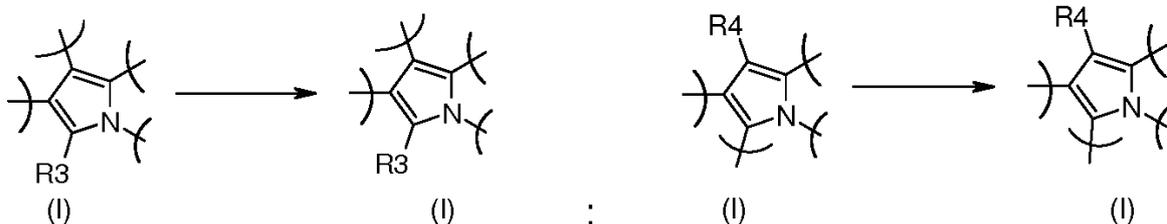


5 donde R1, R2, R3 y R4 como se define en la reivindicación 1;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I), y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (I).

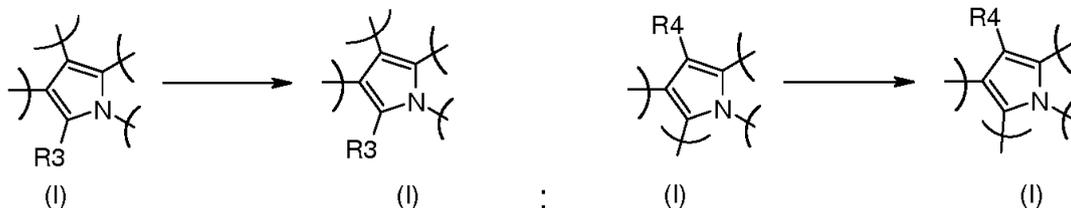
10 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque la conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I) se lleva a cabo con uno de los métodos siguientes:

15 Conv. a) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R3 y R4 es hidrógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es un halógeno

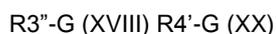


20 a través de la reacción con un agente halogenante;

Conv. b) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo

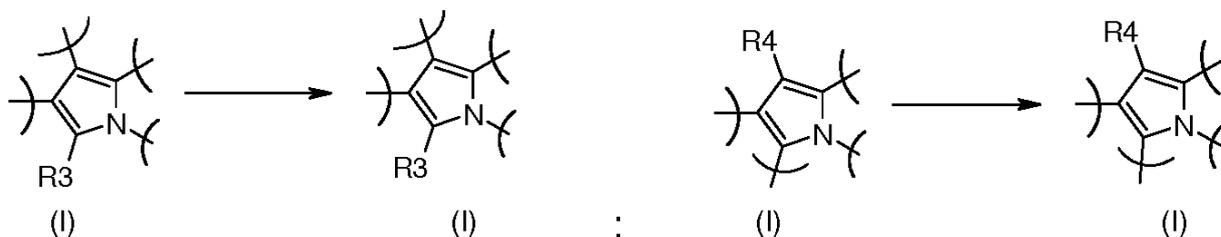


25 mediante reacción con un compuesto de fórmula (XVIII) o (XX) respectivamente:



30 donde R3'' o R4' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y G es un grupo apropiado tal como -B(OH)₂, -B(OAlc)₂, -Sn(Alc)₄, ZnHal, o MgHal, bajo formación de enlace carbono mediada por paladio;

35 Conv. c) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es un alquino

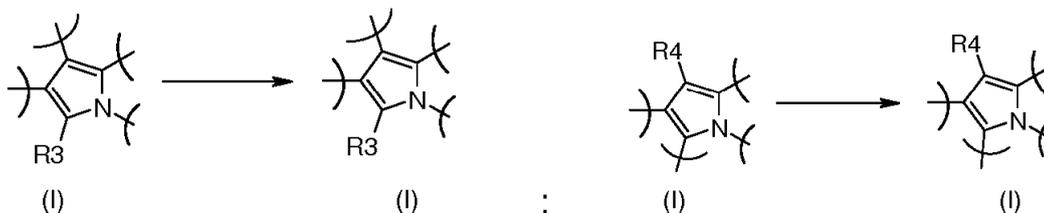


por reacción con un alquino terminal de fórmula (XIX):



donde R^a es hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 , cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, bajo formación de enlace carbono mediada por paladio;

Conv. d) convirtiendo un compuesto de fórmula (I) donde R_3 o R_4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R_3 o R_4 es ciano



siguiendo la condición conocida en la técnica para la cianación catalizada por paladio de haluros de arilo;

Conv. e) eliminación de cualquier grupo o grupos protectores.

8. Un método *in vitro* para la inhibición de la actividad proteina cinasa PIM-1, PIM-2, PIM-3 el cual comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende además uno o varios agentes quimioterapéuticos.
11. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la reivindicación 9 y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.
12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.
13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.