

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 265**

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/EP2012/069588**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050448**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12767002 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2788350**

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

30 Prioridad:

**07.10.2011 EP 11184284**

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

**21.03.2018**

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;  
BADARI, ALESSANDRA;  
ORRENIUS, STEN, CHRISTIAN;  
PIUTTI, CLAUDIA y  
DISINGRINI, TERESA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 660 265 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-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2h)-ona 4-alquil-sustituidos como inhibidores de cinasa

La presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona 4-alquil-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 proteína cinasa desregulada, tales como cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos inmunes, trastornos neurodegenerativos y trastornos cardiovasculares.

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 aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

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.

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.

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)].

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 hematopoyéticas normales y malignas a través de la regulación de la expresión en superficie del receptor quimiocina [Brault y col. *Haematologica*, 95, 1004-1015 (2010)].

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)].

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)].

En estudios recientes se ha demostrado que tanto NF- $\kappa$ B como las Pim cinasas están implicadas en la tumorigénesis, en particular, se cree que la fosforilación PIM1 de RelA/p53 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- $\kappa$ B [Nihira K. y col. *Cell Death & Differentiation* 2010, 17, 689-698].

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].

Interesantemente, parece que PIM y AKT/PKB juegan parcialmente papeles redundantes en la mediación del crecimiento y supervivencia de células hematopoyéticas, 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)].

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].

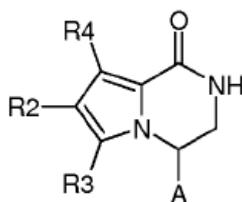
Recientemente, dos grupos de investigación diferentes han presentado la combinación exitosa de inhibidores de PIM y PI3K. Blanco-Aparicio, C. y col. [Cancer Lett. 2011, 300(2): 145-53] combinaron el inhibidor de PI3K GDC-0941 con un inhibidor de PIM1 y encontraron un fuerte efecto sinérgico en las células de AML. Ebens y col., durante el 52<sup>nd</sup> 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 4-alkil-sustituídos 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.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto derivado 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona 4-alkil-sustituído representado por la fórmula (I):



(I)

donde

A es un grupo  $-(CH_2)_{1-3}-X-R_1$ ;

R1 es hidrógeno, halógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R2 es un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, y heterociclilo;

R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, o un grupo seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre -NR', y -O-, donde R' es hidrógeno, COR<sub>5</sub>, C(NH)R<sub>5</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo o, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, R' y R1 pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; donde:

R5 es OR<sub>6</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; donde:

R6 es un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo y heterociclilo;

R7 y R8 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo y heterociclilo;

R9 es un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo y heterociclilo;

donde cualquiera de los grupos R1-R9 y R' se pueden sustituir opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, heterociclicarbonilo, alquilidenamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, alquiloxycarbonilo, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclicarbonilamino, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclicarbonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclicarbonilosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquilfosfonato;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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.

La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en 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, P38, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PIM3, PKA, PKC, PLK1, RET, ROS1, SULK1, Syk, TLK2, TRKA, TRKB, 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.

Un método preferido de la presente invención es para proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de 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.

Otro método preferido de la presente invención es para proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer 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, queratocarcinoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma, tumores altamente aneuploides y tumores que sobre-expresan el punto de control mitótico.

Otro método preferido de la presente invención es para proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de 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.

Otro método preferido de la presente invención es para proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de 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.

Otro método preferido de la presente invención es para proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de infecciones víricas, en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH.

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.

Además, el método de 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.

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 y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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 cdk, 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.

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.

20 Finalmente, 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.

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.

25 En la fórmula (I) como se define arriba, si un centro estereogénico u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero u isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, pretenden 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.

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.

35 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.

40 Son ejemplos de grupos arilo de acuerdo con la invención, por ejemplo, fenilo, bifenilo,  $\alpha$ - o  $\beta$ -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.

45 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.

50 Con el término “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” 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  $\pi$  completamente conjugado.

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

Con el término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado”, incluyendo así alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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.

Con el término “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 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 “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo, y similares.

- 5 De acuerdo con la presente invención y a menos que se indique lo contrario, cualquiera de los grupos anteriores R<sub>1</sub> – R<sub>9</sub> y R' 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterociclicarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterociclicarboniloxi, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliclamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclicaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclicsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclicaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato.

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.

- 20 Con el término ciano se indica un residuo –CN.

Con el término nitro se indica un grupo –NO<sub>2</sub>.

- 25 Con el término alquenilo o alquinilo se indica cualquiera de los grupos alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados mencionados anteriormente que poseen además un enlace doble o triple. Son ejemplos no limitantes de grupos alquenilo o alquinilo de la invención son, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

Con el término alquilo o alcoxi polifluorado se indica cualquiera de los grupos alcoxi o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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.

- 30 Con el término alcoxi, ariloxi, heterociclioxi y derivados de los mismos se indica cualquiera de los anteriores grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o heterociclilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno (-O-).

A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre 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.

- 35 Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, cicloalquiloxycarbonilo y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclilo son como se define arriba.

- 40 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.

- 45 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.

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

- 50 A es –(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-X-R<sub>1</sub>, donde X es –NR'–; R' es COR<sub>5</sub>; R<sub>5</sub> es NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicliclialquilo, donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se define arriba; y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido aquí antes.

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

## ES 2 660 265 T3

A es  $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{X}-\text{R}_1$ , donde X es  $-\text{NR}'$ ; R' es COR5; R5 es NR7R8 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, donde R7 y R8 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, arilo y heterociclilo;

- 5 R4 es hidrógeno, halógeno, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo y heterociclilo;

y

R1, R2 y R3 son como se define arriba.

Los compuestos específicos preferidos o una sal de los mismos son los compuestos listados abajo:

- 10 7-(3-clorofenil)-4-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 2),  
7-(3-clorofenil)-4-{2-[1-metilpiperidin-4-il]amino}etil}-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 5),  
(4S)-7-(3-clorofenil)-4-(2-[[1(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino}etil])-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 8),  
7-(bifenil-2-il)-4-{2-[1-metilpiperidin-4-il]amino}etil}-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 12),
- 15 7-(3-clorofenil)-4-{2-[1-metilpiperidin-4-il]amino}etil}-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 13),  
4-(2-aminoetil)-7-(3-clorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 17),  
4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 18),  
4-(2-aminoetil)-6-bromo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 27),  
4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 28),
- 20 4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 29),  
4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 31),  
4-(2-aminoetil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 33),  
4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 37),  
4-(2-aminoetil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 38),
- 25 4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 39),  
4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 40),  
4-(2-aminoetil)-6-(4-hidroxifenil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 43),  
4-(2-aminoetil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 44),  
4-(2-aminoetil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 45),
- 30 4-(2-aminoetil)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 47),  
4-(2-aminoetil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 48),  
4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 49),  
4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-6-(tiofen-3-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 51),  
4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 52),
- 35 4-(2-aminoetil)-7-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 53),  
4-(2-aminoetil)-6-ciclopropil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 54),  
4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-(tiofen-3-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 55),  
4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 57),  
4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 59),

- 4-(2-aminoetil)-6-etinil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 61),
- 4-(2-cloroetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 63),
- 4-{4-(2-chloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluoromethoxy)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}benzamida (comp 68).
- 5 4-(2-cloroetil)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 70),
- 4-(2-cloroetil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 71),
- 4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}benzamida (comp 77),
- 10 N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}benzamida (comp 78),
- 4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}-N,N-dimetilbenzamida (comp 79),
- 4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}-N-metilbenzamida (comp 80),
- 15 4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (comp 81),
- 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(2-hidroxietyl)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 83),
- 4-(2-hidroxietyl)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 84),
- 20 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 85),
- (4R)-4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 86),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 87),
- (4R)-4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 88),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 89),
- 25 (4S)-4-(3-aminopropil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 90),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 92),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 94),
- (4S)-6-(4-acetilfenil)-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 95),
- 30 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 96),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 99),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 100),
- 35 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 101),
- (4S)-4-(3-aminopropil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 102),
- (4S)-4-(3-aminopropil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 103),
- 40 (4S)-4-(3-aminopropil)-6-(4-hidroxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 104),
- (4S)-4-(3-aminopropil)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 105),

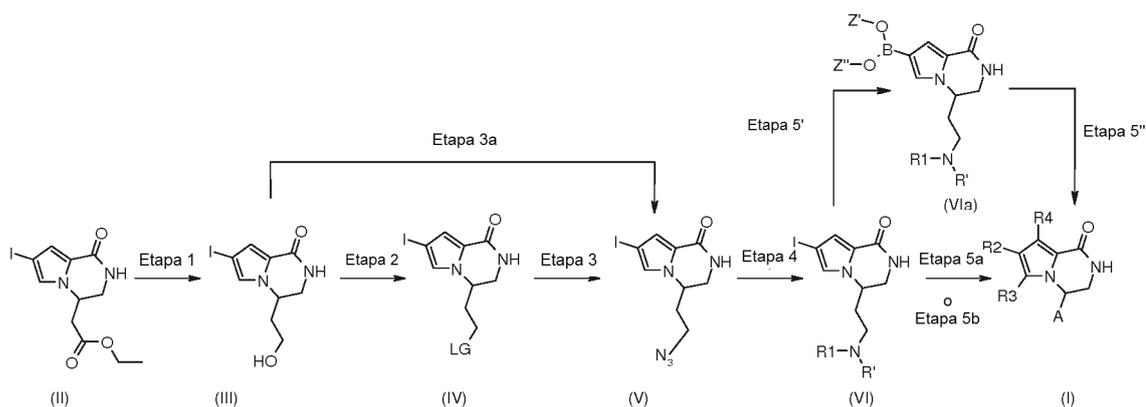
- (4S)-4-(2-cloroetil)-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 106),
- (4S)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 107),
- 5 (4S)-6-(4-acetilfenil)-4-(3-aminopropil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona(comp 110),
- (4S)-4-(3-aminopropil)-6-(4-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona(comp 111),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 112),
- 10 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 113),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 114),
- 15 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(dimetilamino)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 115),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-metoxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona(comp 116),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(2-aminopirimidin-5-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 117),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(naftalen-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona(comp 118),
- 20 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(bifenil-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 119),
- 4-[(4S)-4-(2-aminoetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il]bencenosulfonamida (comp 120),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona(comp 121),
- 25 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 122),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(metilsulfanil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 123),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-tert-butilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona(comp 124),
- 30 (4S)-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 125),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-clorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona(comp 126),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 127),
- 35 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 128),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 129),
- 40 (4S)-6-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 130),
- (4S)-6-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 131),
- (4S)-6-(4-etoxi-3-fluorofenil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 132),

- (4S)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 133),
- (4S)-4-(3-aminopropil)-6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 134),
- 5 (4S)-4-(3-aminopropil)-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 135),
- (4S)-6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 136),
- 10 (4S)-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 137),
- (4S)-6-[4-(aminometil)fenil]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 138),
- (4S)-6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 139),
- 15 (4S)-6-(3-aminoprop-1-in-1-il)-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 140),
- 2,2-dimetil-N-(2-[(4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)propanamida (comp 141),
- 20 N-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)acetamida (comp 142),
- 2,2-dimetil-N-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)propanamida (comp 143),
- 1-terc-butil-3-(2-[(4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)urea (comp 144),
- 25 1-terc-butil-3-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)urea (comp 145),
- 1-butan-2-il-3-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)urea (comp 146),
- 30 N-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)metanosulfonamida (comp 147),
- 1-(2-[(4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)guanidina (comp 148), y
- 1-(2-[(4S)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)guanidina (comp 149).
- 35 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 o un compuesto de la lista anterior, 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 los compuestos de la presente invención.

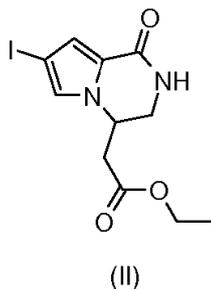
Esquema 1



En el Esquema 1 de arriba, LG es un grupo saliente apropiado, como yodo, bromo, cloro, o un grupo sulfonato como  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Ph-pMe}$ ; Z' y Z'' son bien hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, tomados junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido; A es un grupo  $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}-\text{R}_1$ , donde X es NR', R' es hidrógeno o un grupo protector, y R1 es como se define arriba; R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; R3 y R4 son hidrógeno.

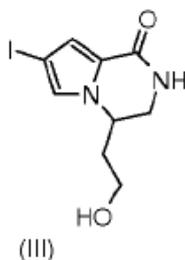
En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

- 10 Etapa 1) Mezcla del compuesto de fórmula (II)



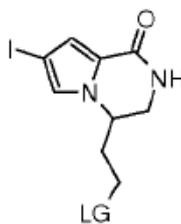
con un agente reductor;

- Etapa 2) reacción del compuesto resultante de fórmula (III)



- 15 con un reactivo activador alcohol apropiado;

- Etapa 3) reacción del compuesto resultante de fórmula (IV)



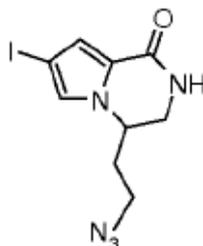
(IV)

donde LG es un grupo saliente apropiado, como yodo, bromo, cloro, o un grupo sulfonato como  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Ph-}i>p\text{Me}$ , con un anión azida;

o

- 5 Etapa 3a) reacción del compuesto de fórmula (III) como se define arriba, con una fuente apropiada de azida en condición Mitsunobu;

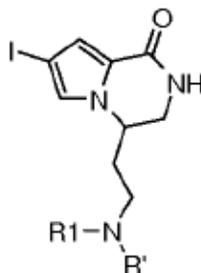
Etapa 4) reacción del compuesto resultante de fórmula (V) obtenido en la etapa 3) o 3a)



(V)

con un agente reductor;

- 10 Etapa 5) reacción del compuesto resultante de fórmula (VI)



(VI)

donde R' es hidrógeno o un grupo protector y R1 es como se define arriba, de acuerdo con cualquiera de las etapas alternativas:

Etapa 5a) con un organoboro de fórmula (XII):

- 15 R<sup>2'</sup>B(OZ')OZ'' (XII)

donde R<sup>2'</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

y Z' y Z'' son bien hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, tomados junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido,

- 20 o

Etapa 5b) con un alquino terminal de fórmula (XIII):

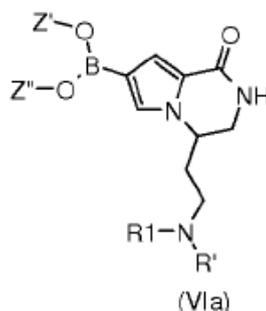


5 donde R<sup>a</sup> es hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

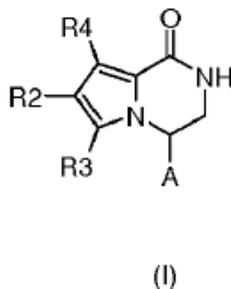
o

Etapa 5') primero, con un reactivo boronilo;

Etapa 5'') después mezcla con el compuesto resultante de fórmula (VIa)



10 donde R<sub>1</sub>, R', Z' y Z'' son como se define arriba, con un compuesto de fórmula R<sup>2</sup>'-Q (XIV) donde R<sup>2</sup>' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y Q es un halógeno, o un grupo triflato, o un grupo alquilsulfoniloxi o grupo arilsulfoniloxi, tal como mesilato o tosilato, para rendir un compuesto de fórmula (I)

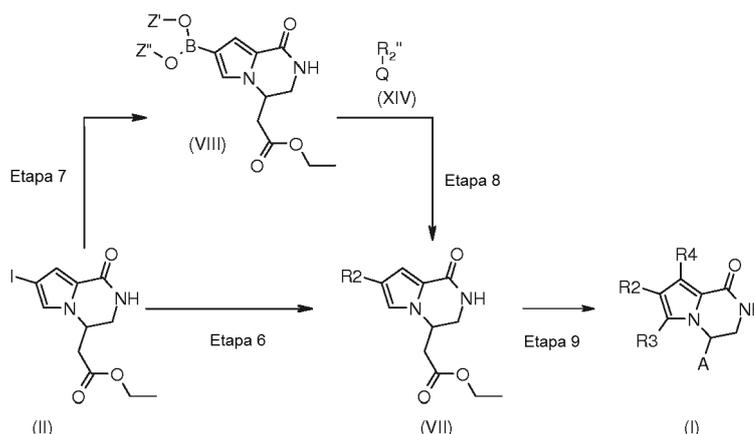


15 donde A es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-R<sub>1</sub>, donde X es NR', R' es hidrógeno o un grupo protector, y R<sub>1</sub> es como se define arriba; R<sub>2</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno;

20 convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto de fórmula (I).

El Esquema 2 presentado muestra la preparación de un compuesto de la presente invención.

Esquema 2



En el Esquema 2 anterior, Z' y Z'' son bien hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, tomados junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido; R<sub>2</sub>'' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; Q es un halógeno o un grupo triflato, o un grupo alquilsulfoniloxi o grupo arilsulfoniloxi, tal como mesilato o tosilato; A es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-R<sub>1</sub>, donde X es -O-, y R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno.

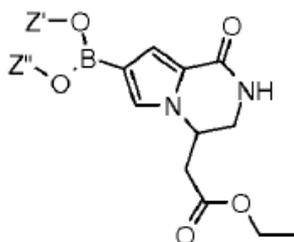
En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

- 10 Etapa 6) Mezcla del compuesto de fórmula (II) como se define arriba, con un organoboro de fórmula (XII) como se define arriba;

alternativamente

Etapa 7) primero mezcla del compuesto de fórmula (II) como se define arriba, con un reactivo boronilo;

Etapa 8) después mezcla del compuesto resultante de fórmula (VIII)

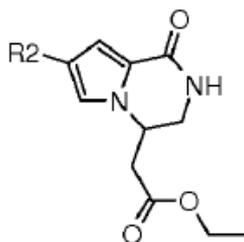


(VIII)

15

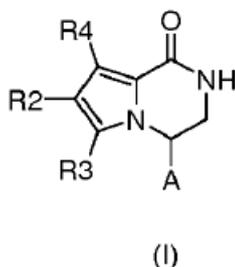
donde Z' y Z'' son como se define arriba, con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>''-Q (XIV) como se define arriba;

Etapa 9) mezcla del compuesto resultante de fórmula (VII) obtenido en la etapa 6) o 8)



(VII)

donde R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, con un agente reductor, para rendir un compuesto de fórmula (I)



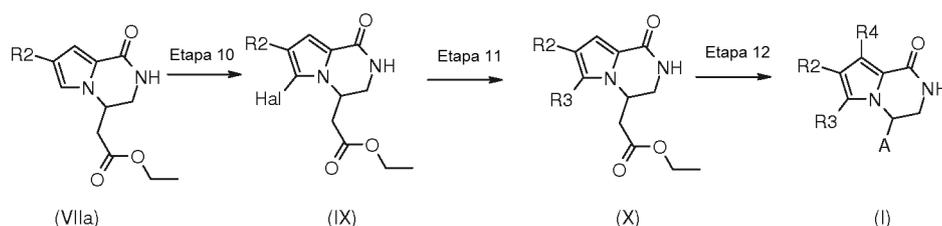
- 5 donde A es un grupo  $-(CH_2)_2-X-R_1$ , donde X es  $-O-$ , y R1 es hidrógeno; R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; y R3 y R4 son hidrógeno;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

10

El Esquema 3 presentado muestra la preparación de un compuesto de la presente invención.

Esquema 3.

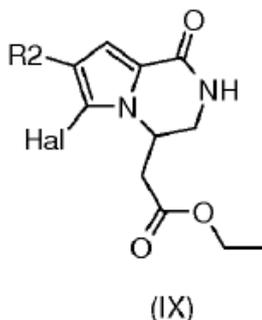


- 15 En el Esquema 3 de arriba, Hal es halógeno; A es un grupo  $-(CH_2)_2-X-R_1$ , donde X es  $-O-$ , y R1 es hidrógeno; R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; y R4 es hidrógeno.

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

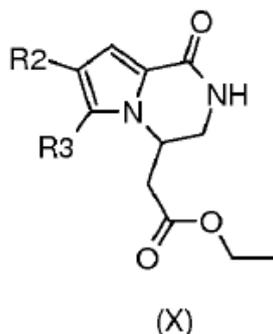
- 20 Etapa 10) reacción del compuesto de fórmula (VIIa) donde R2 es opcionalmente arilo sustituido, con un agente halogenante;

Etapa 11) mezcla del compuesto resultante de fórmula (IX)

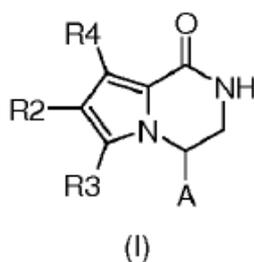


- 25 donde R2 es como se define arriba y Hal es halógeno, con un organoboro de fórmula R3'-B(OZ')OZ'' (XIIa) donde R3' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; y Z' y Z'' son como se define arriba;

Etapa 12) mezcla del compuesto resultante de fórmula (X)



5 donde R2 es arilo y R3 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula (I)

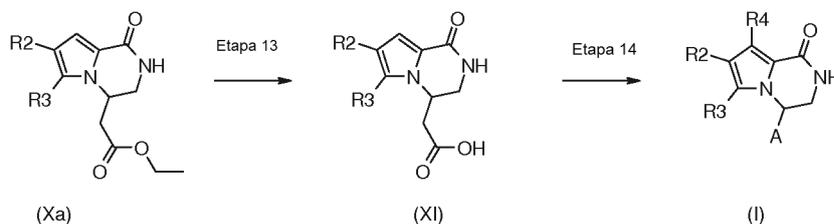


10 donde A es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-R1 donde X es -O-, y R1 es hidrógeno; R2 es un grupo arilo opcionalmente sustituido; R3 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y R4 es hidrógeno;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

El Esquema 4 presentado muestra la preparación de un compuesto de la presente invención.

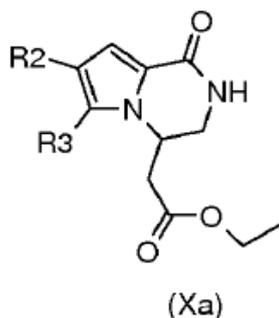
15 Esquema 4



En el Esquema 4 anterior, A es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X-R1 donde X es NR', y R' y R1 son hidrógeno; R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y R3 y R4 son hidrógeno.

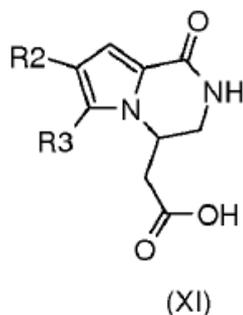
20 En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

Etapa 13) hidrólisis del compuesto de fórmula (Xa)

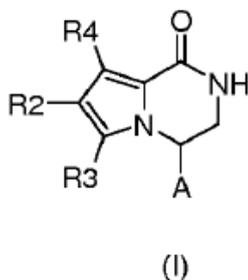


donde R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y R3 es hidrógeno, para obtener un compuesto de fórmula (XI);

- 5 Etapa 14) reacción del compuesto resultante de fórmula (XI)



donde R2 y R3 son como se define arriba, en la condición de reacción de Curtius para rendir un compuesto de fórmula (I)

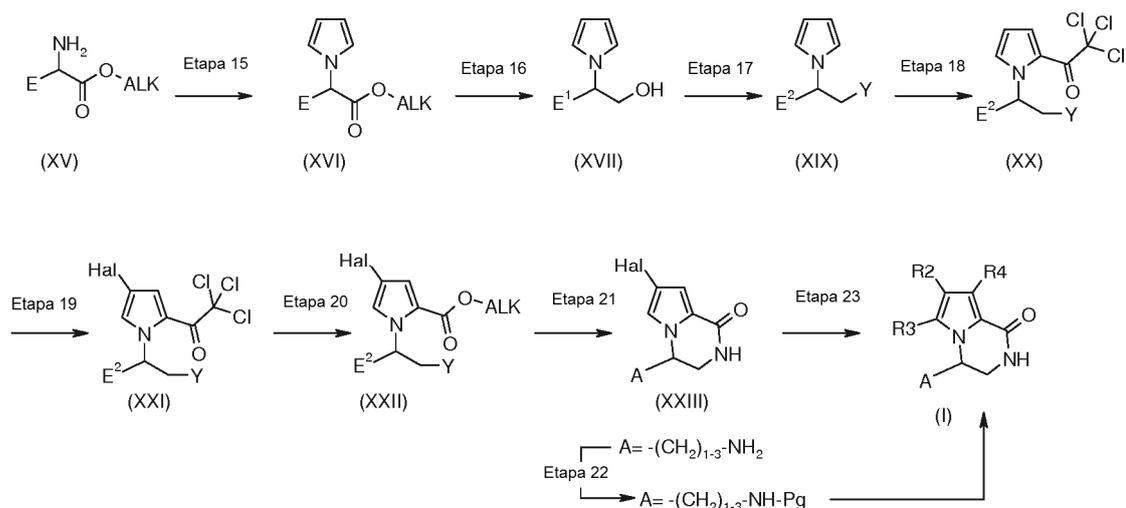


- 10 donde A es un grupo -CH<sub>2</sub>-X-R1 donde X es NR', y R' y R1 son hidrógeno; R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y R3 y R4 son hidrógeno;

- 15 convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

El Esquema 5 presentado muestra la preparación de un compuesto de la presente invención.

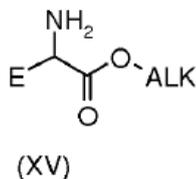
Esquema 5



En el Esquema 5 anterior, E es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterocíclico y  $-(CH_2)_{1-2}-COOAlk$ , E<sup>1</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterocíclico y  $-(CH_2)_{1-3}-OH$ , E<sup>2</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterocíclico y  $-(CH_2)_{1-3}-Y$ , ALK es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; Y es un grupo azida (-N<sub>3</sub>) o un grupo amino de fórmula -N(CHO)<sub>2</sub>, o un grupo ftalimido o amino con dos grupos protectores de fórmula -N(pg)<sub>2</sub>; pg es un grupo protector como terc-butilcarbamato o benciloxi carbonilo; Hal es halógeno; A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterocíclico y  $-(CH_2)_{1-3}-X-R1$ , donde X es NR', R' es hidrógeno o un grupo protector, y R1 es como se define arriba; R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterocíclico y heterocícliclalquilo; R3 y R4 son hidrógeno.

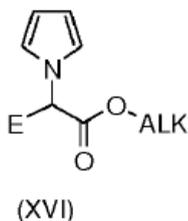
En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

Etapa 15) reacción del compuesto de fórmula (XV)



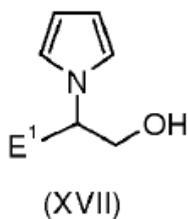
donde E es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterocíclico y  $-(CH_2)_{1-2}-COOAlk$ , y ALK es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, bajo la reacción de Clauson-Kaas;

Etapa 16) mezcla del compuesto pirrol resultante de fórmula (XVI)



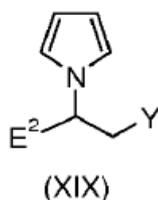
donde E y ALK son como se define arriba, con un agente reductor;

Etapa 17) reacción del compuesto resultante de fórmula (XVII)



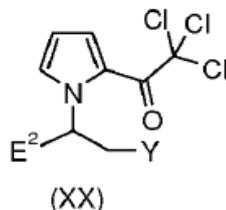
- 5 donde E<sup>1</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterociclilo y –(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-OH, con un agente activante que convierte el grupo OH en un grupo saliente apropiado (LG) y después este reacciona con un compuesto de fórmula Y-z (XVIII), donde Y es un grupo azida (-N<sub>3</sub>) o un grupo amino de fórmula –N(CHO)<sub>2</sub>, o un ftalimido, o un grupo amino con dos grupos protectores de fórmula N(pg)<sub>2</sub>, donde los grupos pg son como se define arriba, y z es hidrógeno o metal alcalino;

Etapa 18) acilación del anillo pirrol del compuesto resultante de fórmula (XIX) obtenido en la etapa 17



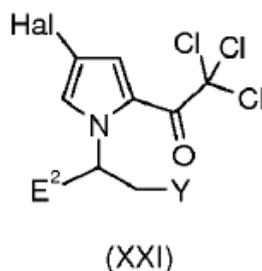
- 10 donde E<sup>2</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterociclilo y –(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-Y, e Y es como se define arriba, con cloruro de tricloroacetilo;

Etapa 19) reacción del compuesto resultante de fórmula (XX)



donde E<sup>2</sup> e Y son como se define arriba, con un agente halogenante;

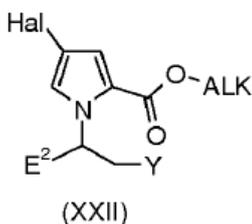
Etapa 20) reacción del compuesto resultante de fórmula (XXI)



15

donde Hal, E<sup>2</sup> e Y son como se define arriba, con un alcóxido;

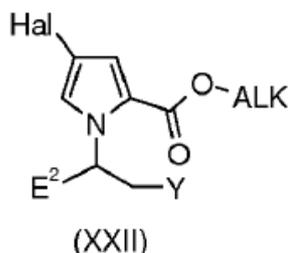
Etapa 21) desprotección y ciclación del compuesto resultante de fórmula (XXII)



donde ALK, Hal y E<sup>2</sup> son como se define arriba, e Y es un grupo amino de fórmula –N(CHO)<sub>2</sub>, o un ftalimido, o un grupo amino con dos grupos protectores de fórmula N(pg)<sub>2</sub>;

o

Etapa 21a) reducción y ciclación del compuesto de fórmula (XXII)

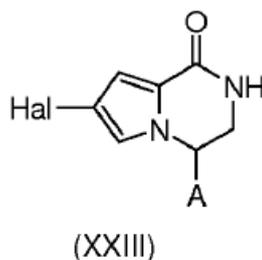


5

donde ALK, y E<sup>2</sup> son como se define arriba, e Y es un grupo azido;

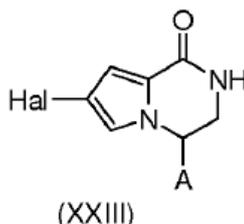
opcionalmente,

Etapa 22) reacción del compuesto resultante de fórmula (XXIII)



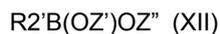
10 donde A es –(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NH<sub>2</sub>, con un compuesto de fórmula pg-T (XXXV) donde pg es un grupo protector como terc-butil carbamato o benzoyl carbonilo y T es un buen grupo saliente como halógeno;

Etapa 23) reacción del compuesto resultante de fórmula (XXIII) obtenido en el etapa 21), 21a) o 22)



15 donde A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterociclilo y –(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-X-R<sub>1</sub>, donde X es R<sub>1</sub> como se define arriba de acuerdo con cualquiera de las etapas alternativas:

Etapa 23a) con un organoboro de fórmula (XII)

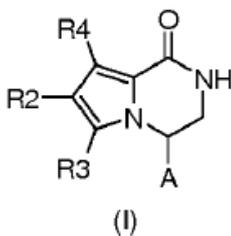


20 donde R<sup>2</sup>' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; y Z' y 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 (I);

o etapa 23b) con un alquino terminal de fórmula (XIII):



25 donde R<sup>a</sup> es hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; para rendir un compuesto de fórmula (I):

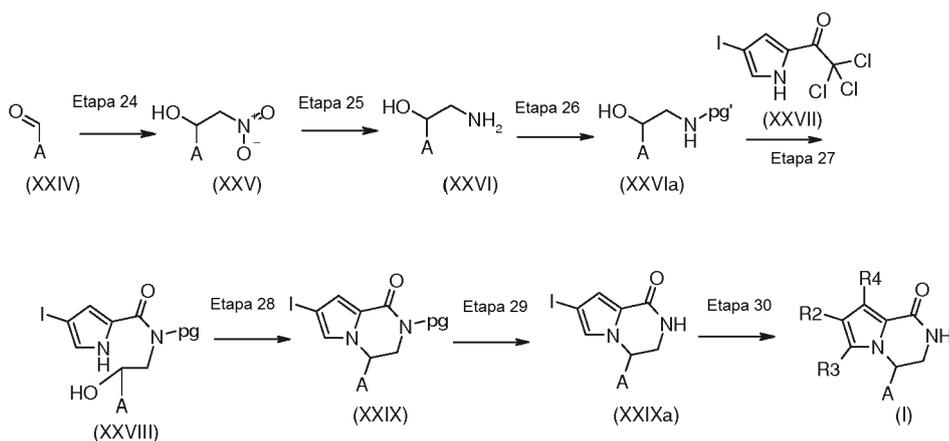


5 donde A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-X-R<sub>1</sub>, donde X es NR', R' es hidrógeno o un grupo protector, y R<sub>1</sub> es como se define arriba; R<sub>2</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I), mediante reacciones químicas conocidas; y/o si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

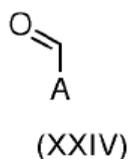
El Esquema 6 presentado muestra la preparación de un compuesto de la presente invención.

10 Esquema 6



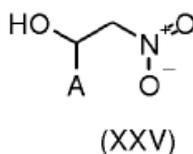
15 En el Esquema 6 anterior, pg' es un grupo protector como p-metoxibencilo o 2,4-dimetocibencilo; A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-X-R<sub>1</sub>, donde X es R<sub>1</sub> es como se define arriba; R<sub>2</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno.

Etapa 24) reacción del compuesto de fórmula (XXIV)



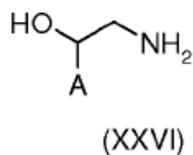
donde A es como se define arriba, con nitrometano CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>;

20 Etapa 25) mezcla del compuesto resultante de fórmula (XXV)



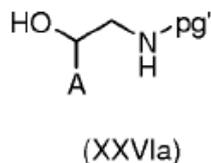
donde A es como se define arriba, con un agente reductor;

Etapa 26) reacción del compuesto resultante de fórmula (XXVI)

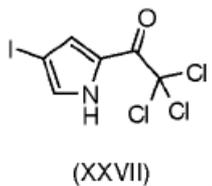


5 donde A es como se define arriba, con un compuesto de fórmula pg'-T (XXXVa) donde pg' es un grupo protector como p-metoxibencilo o 2,4-dimetocibencilo y T es un grupo saliente como halógeno;

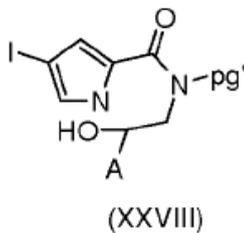
Etapa 27) mezcla del compuesto resultante de fórmula (XXVIa)



donde A y pg' son como se define arriba, con un derivado pirrolo de fórmula (XXVII)

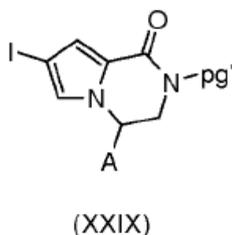


10 Etapa 28) ciclación del compuesto resultante de fórmula (XXVIII)



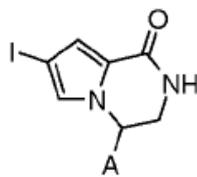
donde A y pg' son como se define arriba;

Etapa 29) eliminación del grupo protector del compuesto resultante de fórmula (XXIX)



15 donde A es como se define arriba;

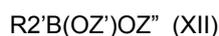
Etapa 30) reacción del compuesto resultante de fórmula (XXIXa)



(XXIXa)

donde A es como se define arriba, alternativamente con:

Etapa 30a) un organoboro de fórmula (XII):



- 5 donde R<sup>2</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, 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 (I);

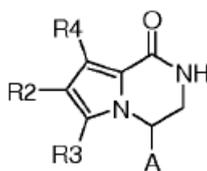
o

- 10 Etapa 30b) un alquino terminal de fórmula (XIII):



donde R<sup>a</sup> es hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

- 15 para rendir un compuesto de fórmula (I)



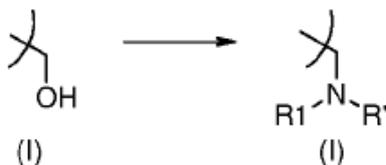
(I)

- 20 donde A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, heterociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-X-R<sub>1</sub>, donde X y R<sub>1</sub> son como se define arriba; R<sub>2</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno;

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

- 25 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:

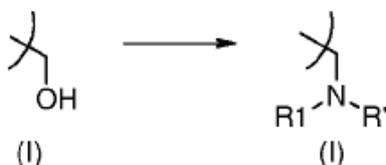
Conv. a) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo -CH<sub>2</sub>OH, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) con un grupo -CH<sub>2</sub>NR'R<sub>1</sub>



- 30 donde R<sub>1</sub> es como se define arriba y R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo o,

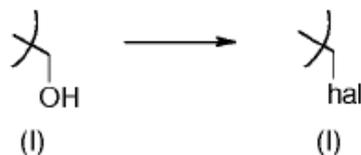
junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R' y R1 pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, convirtiéndose primero el grupo -CH<sub>2</sub>OH en -CHO y reaccionando entonces el derivado aldehído resultante con un compuesto de fórmula R1R'NH (XXX), donde R1 y R' son como se define arriba, en presencia de un agente reductor apropiado;

- 5 Conv. b) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo -CH<sub>2</sub>OH, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) con un grupo -CH<sub>2</sub>NR'R1



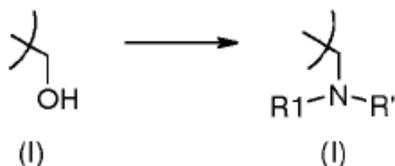
- 10 donde R1 es como se define arriba y R' es hidrógeno o un grupo protector de fórmula -COOR6, donde R6 es como se define arriba, mediante una secuencia de tres etapas que incluye activación del alcohol, desplazamiento nucleofílico, y manipulación del producto post-nucleófilo hasta una amina;

Conv. c) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo -CH<sub>2</sub>OH, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) con un grupo -CH<sub>2</sub>-hal



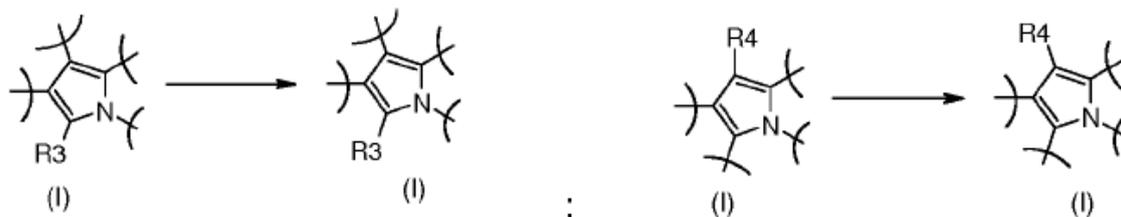
- 15 donde hal es halógeno, por activación de un alcohol hacia el desplazamiento nucleofílico con ion haluro con un procedimiento tipo Mitsunobu o alternativamente conversión del alcohol en éster sulfonato;

Conv. d) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo -CH<sub>2</sub>OH, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) con un grupo -CH<sub>2</sub>-NR'R1



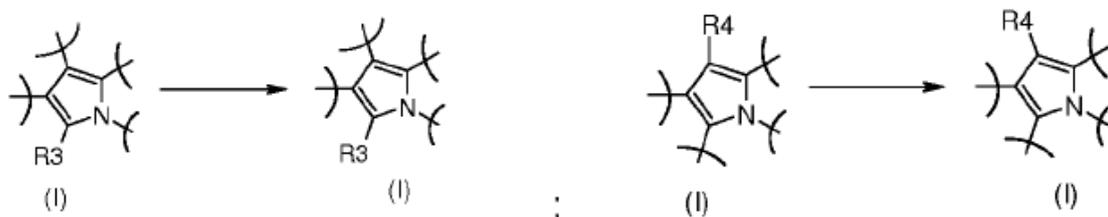
- 20 donde R1 y R' son hidrógeno, usando un procedimiento Staudinger modificado para convertir un alcohol primario en la correspondiente amina primaria vía el intermedio azida obtenido mediante una reacción de Mitsunobu;

Conv. e) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es hidrógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



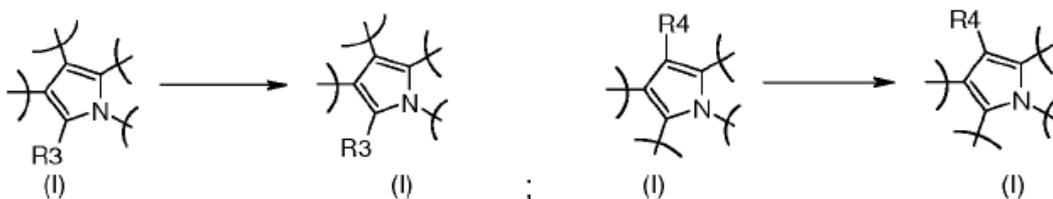
donde R3 o R4 es un halógeno, mediante reacción con un agente halogenante;

- 25 Conv. f) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



donde R3 o R4 es ciano, siguiendo la condición conocida en la técnica para la cianación catalizada por paladio de haluros de arilo;

- 5 Conv. g) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I)

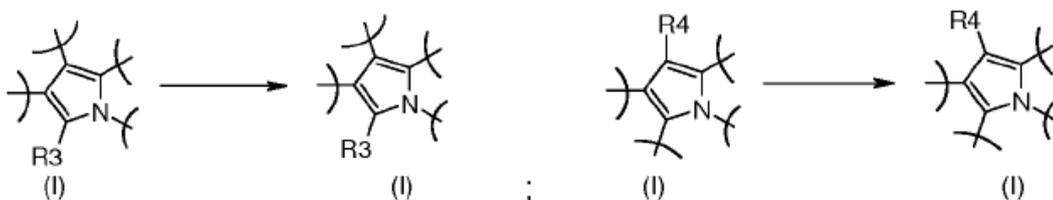


donde R3 o R4 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo por reacción con un compuesto de fórmula (XXXI) o (XXXII) respectivamente:

- 10 R<sup>3'</sup>-G (XXXI) R<sup>4'</sup>-G (XXXII)

donde R<sup>3'</sup> o R<sup>4'</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y G es un grupo apropiado como -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OAlk)<sub>2</sub>, -Sn(Alk)<sub>4</sub>, ZnHal, o MgHal, bajo formación de enlace carbono mediada por paladio;

- 15 Conv. h) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I)

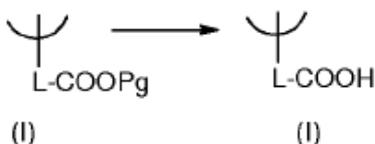


donde R3 o R4 es R<sup>a</sup>C≡C-, por reacción con un alquino terminal de fórmula (XIII):

R<sup>a</sup>C≡CH (XIII)

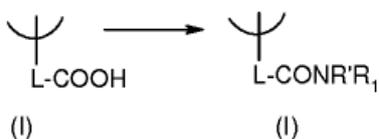
- 20 donde R<sup>a</sup> es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

- 25 Conv. i) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo L-COOPg, donde L es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y Pg es un grupo protector apropiado, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



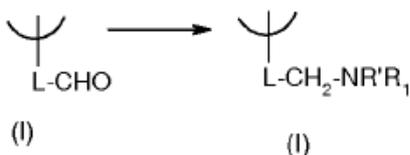
donde está presente un grupo L-COOH, donde L es como se define arriba, mediante condiciones bien conocidas en la bibliografía, véase Theodora W. Green, Peter G.M. Wuts;

Conv. j) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo L-COOH donde L es como se define arriba, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



5 donde está presente un grupo L-CONR'R1, por tratamiento con una amina de fórmula R1R'-NH (XXX), donde R' y R1 son como se define arriba, en presencia de los agentes de condensación apropiados;

Conv. k) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo L-CHO donde L es como se define arriba, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



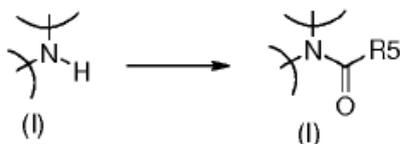
10 donde está presente un grupo L-CH2NR'R1, donde R' y R1 son como se define arriba, por tratamiento con una amina de fórmula R1R'-NH (XXX), en presencia de los agentes reductores apropiados;

Conv. l) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente una amina primaria o secundaria, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



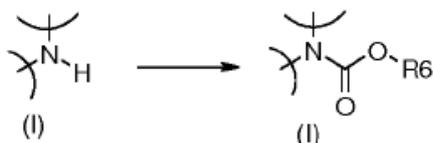
15 donde está presente una amina secundaria o terciaria, por tratamiento con un compuesto de fórmula R'-CHO (XXXIII) donde R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C7, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

Conv. m) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente una amina primaria o secundaria, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



20 donde está presente una amida de fórmula -NCOR5, donde R5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C7, cicloalquil-alquilo, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, por tratamiento con un compuesto de fórmula R5-COW (XXXIV) donde R5 es como se define arriba y W es hidroxilo o halógeno;

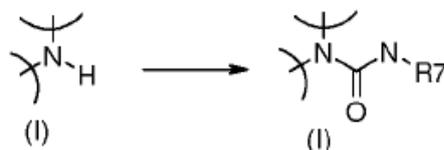
25 Conv. n) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente una amina primaria o secundaria, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



donde está presente un grupo de fórmula -NC(O)OR6, donde R6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C7, arilo y heterociclilo, por tratamiento con un

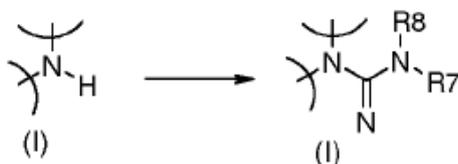
compuesto de fórmula R6-OCO-T (XXXVI) donde R6 es como se define arriba y T es un buen grupo saliente como halógeno;

Conv. o) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente una amina primaria o secundaria, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



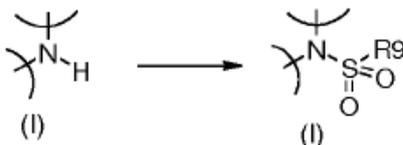
5 donde está presente un grupo de fórmula  $-\text{NC(O)OR7}$ , donde R7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo y heterociclilo, por tratamiento con un compuesto de fórmula R7=C=O (XXXVII) donde R7 es como se define arriba;

10 Conv. p) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente una amina primaria o secundaria, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



15 donde está presente un grupo guanidina de fórmula  $-\text{NC(NH)N(R7)R8}$ , donde R7 y R8 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo y heterociclilo, por tratamiento con un compuesto de fórmula R7N(R8)C(NH)T (XXXVIII) donde R7 y R8 son como se define arriba y T es un grupo saliente apropiado como  $-\text{S-Me}$ ,  $\text{N-S(O)}_2\text{CF}_3$ , o 1H-pirazolilo;

Conv. q) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente una amina primaria o secundaria, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



20 donde está presente un grupo de fórmula  $-\text{NS(O)}_2\text{R9}$ , donde R9 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo y heterociclilo, por tratamiento con un compuesto de fórmula R9-S(O)<sub>2</sub>Cl (XXXIX) donde R9 es como se define arriba;

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

25 De acuerdo con la Etapa 1 del proceso un éster de fórmula (II) puede reaccionar de formas diferentes y en condiciones experimentales conocidas en la técnica con un agente reductor. Preferentemente reacciona con un agente reductor como borohidruro sódico, hidruro de litio aluminio o similares, en un disolvente apropiado como metanol, etanol o THF a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta temperatura ambiente desde 2 horas hasta unas 24 horas. La reacción se lleva a cabo convenientemente con borohidruro sódico en etanol a temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (III).

30 De acuerdo con la Etapa 2 del proceso, un compuesto de fórmula (III) puede reaccionar de formas diferentes y en condiciones experimentales conocidas en la técnica con un reactivo activante alcohol, como un agente de sulfonilación. Preferentemente se disuelve en un disolvente apropiado por ejemplo THF, DCM, DMF o similar, en presencia de una base apropiada como trietilamina o diisopropilamina y se añade en él cloruro de metanosulfonilo como agente sulfonilante. La mezcla se agita durante un tiempo de aproximadamente 1 hora hasta unas 6 horas, a  
35 una temperatura en el intervalo entre unos 0°C hasta temperatura ambiente.

De acuerdo con la Etapa 3 del proceso, un compuesto de fórmula (IV) reacciona con un anión azida en una reacción S<sub>N</sub>2 para rendir la alquil azida de fórmula (V). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo con azida sódica o una resina de intercambio azida (Amberlite IR-400), los disolvente convenientes incluyen disolventes apróticos como

acetonitrilo, DMG, o una mezcla de los mismos. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre TA hasta 80°C durante 2 horas hasta unas 18 horas.

5 De acuerdo con la Etapa 3a del proceso, un compuesto de fórmula (III) se transforma en el compuesto de fórmula (V) mediante reacción tipo Mitsunobu una reacción ampliamente conocida para convertir alcohol en azida. Dicha reacción, la cual es bien conocida por los expertos en la técnica, se puede llevar a cabo usando un azodicarboxilato de dialquilo, como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similar, en presencia de una trialkil o triaril fosfina, preferentemente trifenil fosfina en presencia de una fuente de ion azida, como nicotinil azida (NCA) o DPPA (difenilfosforil azida) y diazabicycloundeceno (DBU). La reacción se lleva a cabo en disolventes convenientes como disolventes apróticos como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo y similares a temperaturas en el intervalo entre 0°C hasta TA y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 48 horas.

15 De acuerdo con la Etapa 4 del proceso, un compuesto de fórmula (VI) se obtiene por reducción de la alquil azida (V) con agentes reductores. La reducción de alquil azidas a aminas primarias constituye un proceso útil sintéticamente que se puede llevar a cabo con una amplia variedad de reactivos incluyendo hidrogenación catalítica, LAH, borohidruro de sodio o cinc, trifenilfosfina, hierro-NH<sub>4</sub>Cl, indio-NH<sub>4</sub>Cl y cinc-NH<sub>4</sub>Cl. Cuando se realiza la reacción de Staudinger, se usa una trialkil o triaril fosfina en un disolvente apropiado como THF a temperatura ambiente durante 1 hora hasta unas 4 horas. Por lo tanto, la reacción se diluye con agua, se añade opcionalmente (Boc)<sub>2</sub>O para obtener el compuesto de fórmula (VI) con un grupo protector, y se deja agitar durante 18 horas hasta unas 36 horas a temperatura ambiente. Alternativamente, en el caso en que se emplean reactivos cinc-NH<sub>4</sub>Cl, la reacción se realiza con la adición de di-terc-butil dicarbonato para la protección in situ del nitrógeno, a reflujo en una mezcla de disolventes incluyendo 1,4-dioxano y agua durante 4 horas hasta unas 8 horas.

25 De acuerdo con la Etapa 5a del proceso, el compuesto de fórmula (VI) reacciona con un derivado de fórmula (XII), mediante cualquiera de las reacciones de acoplamiento cruzado apropiadas para la formación de enlaces carbono-carbono. Dichas reacciones, las cuales son bien conocidas en la técnica, implican un acoplamiento con un reactivo organometálico apropiado 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 boránico apropiado se usa en presencia de un catalizador basado en paladio como PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos como DMF, DCM, MeOH, CH<sub>3</sub>CN, 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 5b del proceso, el compuesto de fórmula (VI) reacciona con un derivado de fórmula (XIII), mediante el acoplamiento Sonogashira entre el derivado alquino de fórmula (XIII) y el compuesto de fórmula (VI), en presencia de catalizadores de Pd apropiados que incluyen Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los ligandos apropiados incluyen trifenilfosfina, una base como trietilamina 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.

40 De acuerdo con la Etapa 5' del proceso, un compuesto de fórmula (VI) se puede transformar en un derivado organometal de fórmula (VIa) tal como un organoboro o similares. Los compuestos organoboro preferidos que se pueden obtener por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula (VI) 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, PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> 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 5'' del proceso, un compuesto de fórmula (VIa) reacciona con un electrófilo apropiado de fórmula R<sup>2</sup>-Q (XIV), 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 PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y una base apropiada, como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 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 (I).

De acuerdo con la Etapa 6 del proceso, el compuesto de fórmula (II) reacciona con un derivado de fórmula (XII), siguiendo la condición descrita bajo la etapa 5a.

55 De acuerdo con la Etapa 7 del proceso, un compuesto de fórmula (II) se puede transformar en un derivado organometal de fórmula (VIII) tal como un organoboro o similares siguiendo la condición descrita bajo la etapa 5'.

De acuerdo con la Etapa 8 del proceso, un compuesto de fórmula (VIII) reacciona con un electrófilo apropiado de fórmula R<sup>2''</sup>-Q (XIV), siguiendo la condición descrita bajo la etapa 5''.

De acuerdo con la Etapa 9 del proceso, la transformación directa de un compuesto de fórmula (VII) en un compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster (-COOEt) en alcohol (CH<sub>2</sub>OH). Preferentemente la reacción se lleva a cabo con un agente reductor como borano, borohidruro de sodio o litio, en un disolvente apropiado como metanol, etanol o THF a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta temperatura ambiente durante 2 hasta unas 24 horas.

Alternativamente, primero un compuesto de fórmula (VII) se puede convertir en el correspondiente derivado ácido carboxílico mediante 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 de litio en mezcla THF/metanol/agua, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta unos 80°C. De acuerdo con las condiciones operativas empleadas, el compuesto de fórmula (VII) se podría obtener bien en su forma ácida o, alternativamente, como una sal. Después, el ácido carboxílico obtenido reacciona con un agente de condensación para formar el correspondiente anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo como etil, iso-propil, bencil cloroformiato, o 1,1'-carbonildiimidazol en presencia de una amina como TEA, DIPEA, o piridina, en un disolvente apropiado como, por ejemplo tolueno, DCM, THF, DMF y similares, a temperatura ambiente. Finalmente, el anhídrido así formado se mezcla con un agente reductor como borohidruro de litio o sodio en etanol THF a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta temperatura ambiente durante 2 horas hasta unas 24 horas.

De acuerdo con la Etapa 10 del proceso, la reacción del compuesto de fórmula (VIIa) donde R3 es hidrógeno se puede transformar en el correspondiente compuesto de fórmula (IX) donde R3 es halógeno, preferentemente bromo o yodo. Dicha reacción se lleva a cabo con 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 entre 2 horas 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.

De acuerdo con la Etapa 11 del proceso, la reacción del compuesto de fórmula (IX) reacciona con un organoboro de fórmula R<sup>3</sup>-B(OZ')OZ'' (XIIa) en un disolvente apropiado tal como DMF, 1,4-dioxano, DME o CH<sub>3</sub>CN, en presencia de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf) o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 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 horas a 6 horas.

De acuerdo con la Etapa 12 del proceso, la reacción de un compuesto de fórmula (X) con un agente reductor se puede llevar a cabo en diferentes formas y condiciones experimentales conocidas en la técnica. Preferentemente se lleva a cabo siguiendo las condiciones descritas bajo la etapa 9).

De acuerdo con la Etapa 13 del proceso, la reacción de un compuesto de fórmula (Xa) se convierte en el correspondiente derivado ácido carboxílico de fórmula (XI) mediante condiciones de hidrólisis básica o ácida, de acuerdo con métodos ampliamente conocidos 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 de litio en mezcla THF/metanol/agua, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta unos 80°C. De acuerdo con las condiciones operativas empleadas, el compuesto de fórmula (XI) se podría obtener bien en su forma ácida o, alternativamente, como una sal.

Después, el ácido carboxílico obtenido reacciona con un agente de condensación para formar el correspondiente anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo como etil, iso-propil, bencil cloroformiato, o 1,1'-carbonildiimidazol en presencia de una amina como TEA, DIPEA, o piridina, en un disolvente apropiado como, por ejemplo tolueno, DCM, THF, DMF y similares, a temperatura ambiente. Finalmente, el anhídrido así formado se mezcla con un agente reductor como borohidruro de litio o sodio en etanol THF a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta temperatura ambiente durante 2 horas hasta unas 24 horas.

De acuerdo con la Etapa 14 del proceso, el compuesto de fórmula (I) se obtiene usando un proceso de reorganización de Curtius en un solo recipiente. La transformación en un solo recipiente de un ácido carboxílico en amina se alcanza más comúnmente usando difenilfosforil azida (DPPA), en un disolvente apropiado como THF, tolueno, a una temperatura variable entre 20°C hasta reflujo, durante unas 2 horas hasta 48 horas.

De acuerdo con la Etapa 15 del proceso, un compuesto de fórmula (XV) se puede convertir en un compuesto de fórmula (XVI) de formas diferentes de acuerdo con métodos convencionales para la síntesis de pirroles. Preferentemente, se aplicó la reacción de Clauson-Kaas. Dicha reacción se realiza mezclando la amina de fórmula (XV) y 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en presencia de ácido acético, acetato sódico, un disolvente apropiado como DCM, THF, mezclado con agua, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 80°C, durante 30 minutos hasta 24 horas.

De acuerdo con la Etapa 16 del proceso, un compuesto de fórmula (XVII) se puede preparar por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula (XVI) como se ha definido antes aquí. La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster (-COOEt) en alcohol (CH<sub>2</sub>OH). Cuando E es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-COOAlk, la reducción involucra a ambos grupos carboxiéster presentes en el compuesto de fórmula (XVI). Preferentemente la reacción se lleva a cabo con un agente reductor como borano, borohidruro de sodio o litio, o LiAlH<sub>4</sub>, en un disolvente apropiado como metanol, etanol o THF a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta temperatura ambiente durante 2 horas hasta unas 24 horas.

De acuerdo con la Etapa 17 del proceso, un compuesto de fórmula (XIX) se puede obtener mediante una secuencia de dos reacciones a partir de la fórmula (XVII) en diferentes formas y condiciones experimentales conocidas en la técnica. Primero la conversión del grupo OH en un grupo saliente apropiado se lleva a cabo preferentemente e presencia de un agente sulfonilante como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluensulfonilo, o anhídrido de trifluorometanosulfonato, en presencia de una base apropiada como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, DCM, DMF o similares. La mezcla se agita durante un tiempo de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 6 horas, a una temperatura en el intervalo desde unos 0°C hasta temperatura ambiente. La segunda etapa se lleva a cabo preferentemente en presencia de azida sódica, diformamida sódica, di-*terc*-butildicarbamida sódica, o ftalimida potásica, en un disolvente orgánico apropiado como acetonitrilo, DMF o una mezcla de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, durante un tiempo variable entre 1 hora hasta 8 horas.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (XIX) se puede obtener también por reacción de Mitsunobu. Dicha reacción, que es bien conocida en la técnica, se puede llevar a cabo usando un dialquil azodicarboxilato, como dietilazodicarboxilato (DIAD) o similares, en presencia de una trialkil o triaril fosfina, preferentemente trifenil fosfina en presencia de di-*terc*-butildicarbamida, ftalimida, o una fuente de ion azida como nicotinil azida (NCA) o DPPA (difenilfosforil azida). En alternativa, la reacción se puede llevar a cabo con DPPA (difenilfosforil azida) y DBU. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo y similares a temperaturas en el intervalo entre 0°C hasta TA y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 48 horas.

Donde E<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-OH, este grupo se transforma en un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-Y.

De acuerdo con la Etapa 18 del proceso, un compuesto de fórmula (XX) se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula (XIX) en diferentes formas y condiciones experimentales, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica de la acilación electrófila de pirroles. Preferentemente la reacción se lleva a cabo usando cloruro de tricloroacetilo, en disolvente anhidro como THF, DCM o 1,4-dioxano, en presencia de 2,6-lutidina como base orgánica, a temperatura de reflujo durante 6 a 24 horas.

De acuerdo con la Etapa 19 del proceso, un compuesto de fórmula (XXI) se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula (XX) en diferentes formas y condiciones experimentales, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica. Preferentemente dicha reacción se realiza con un reactivo halogenante como NCS, NBS, NIS, en un disolvente apropiado como DCM, THF, MeOH, DMF, o una mezcla de los mismos, a una temperatura entre -10°C hasta temperatura ambiente durante 2 a 18 horas. Preferentemente dicha reacción se realiza con un reactivo halogenante como NCS, NBS, NIS, en un disolvente apropiado como DCM, THF, MeOH, DMF, o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre -10°C y 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 plata, en DCM a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta temperatura ambiente y durante un tiempo de 2 horas hasta toda la noche.

De acuerdo con la Etapa 20 del proceso, un compuesto de fórmula (XXI) reacciona con un alcóxido como metóxido sódico, etóxido sódico en un disolvente seco apropiado como metanol, etanol y similares, realizándose la reacción a temperatura ambiente durante 1 hasta unas 4 horas. Cuando E<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-Y, e Y es un grupo amino de fórmula -N(CHO)<sub>2</sub>, o un ftalimido, o un grupo amino con dos grupos protectores de fórmula N(pg)<sub>2</sub>, la reacción de desprotección involucra también este grupo.

De acuerdo con la Etapa 21 del proceso, un compuesto de fórmula (XXIII) donde Y es un grupo amino de fórmula -N(CHO)<sub>2</sub>, o un ftalimido, o un grupo amino con dos grupos protectores de fórmula N(pg)<sub>2</sub> pg es un grupo protector como *terc*-butilcarbamato, se puede transformar en un compuesto de fórmula (XXIII) en diferentes formas y condiciones experimentales conocidas en la técnica. Primero se realiza la desprotección preferentemente bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico u orgánico como ácido clorhídrico, trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente apropiado como diclorometano, 1,4-dioxano, un alcohol inferior, como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas. Después la ciclación se lleva a cabo bajo condiciones básicas como en presencia de carbonato sódico o potásico, trietilamina, en un disolvente apropiado, como THF, DCM, a una temperatura a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 hora hasta

aproximadamente 48 horas. Cuando E<sup>2</sup> es  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-Y}$ , e Y es un grupo azida, la reacción de reducción involucra también este grupo.

5 De acuerdo con la Etapa 21a del proceso, un compuesto de fórmula (XXII) donde Y es un grupo azida puede sufrir reducción y ciclación para rendir un compuesto de fórmula (XXIII) en una variedad de formas bien conocidas en la técnica como la reacción de Staudinger. Dicha reacción se lleva a cabo usando un trialquil o triaril fosfina en un disolvente apropiado como THF a temperatura ambiente durante 1 hasta 4 horas.

10 De acuerdo con la Etapa 22 del proceso, opcionalmente un compuesto de fórmula (XXIII) donde A es  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-NH}_2$  se transforma en un compuesto de fórmula (XXIII) donde A es  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-NHpg}$ , en una variedad de formas bien conocidas para los expertos en la técnica como introducción de un grupo protector nitrógeno. Cuando el grupo protector es el *terc*-butoxicarbonilo la reacción se puede llevar a cabo en presencia de di-*terc*-butil-dicarbonato en disolventes apropiados como metanol, etanol, acetonitrilo, THF, diclorometano, en presencia de una base como piridina, trietilamina, DIPEA, carbonato sódico o potásico, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 hasta unas 18 horas.

15 De acuerdo con la Etapa 23a del proceso, la transformación de un compuesto de fórmula (XXIII) en un compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo en diferentes formas y condiciones experimentales. Preferentemente se lleva a cabo en una forma análoga a la presentada para la etapa 5a y 5b.

20 De acuerdo con la Etapa 24 del proceso, el compuesto de fórmula (XXV) se puede preparar en diferentes formas y condiciones experimentales bien conocidas por el experto en la técnica, como la reacción de nitroaldol o conocida como la reacción de Henry. Dicha reacción en una reacción clásica tipo aldol entre un aldehído y un nitroalcano (Rosini, G. In *Comprehensive organic Synthesis*; Trost, B. M., 1996. Vol. 2, págs. 321-340). Convenientemente, la reacción se lleva a cabo mezclando el aldehído de fórmula (XXIV) con nitrometano, en presencia de una base apropiada como *terc*-butóxido sódico o potásico, hidróxido sódico o potásico, acetato amónico, hidróxido amónico. Los disolventes convenientes incluyen disolventes como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, metanol, etanol y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta temperatura ambiente, durante un tiempo variable entre 2 horas hasta 18 horas.

30 De acuerdo con la Etapa 25 del proceso, la reducción de un compuesto de fórmula (XXV) para obtener un compuesto de fórmula (XXVI) se puede conseguir de diferentes formas y condiciones ampliamente conocidas en la técnica para reducir un grupo nitro a un amino. Preferentemente la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como agua, metanol, THF, 1,4-dioxano, DMF o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor apropiado, como por ejemplo hidrógeno, un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con ciclohexeno o 1,4-ciclohexadieno y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con cloruro de estaño(II), o por tratamiento con cinc y ácido clorhídrico o ácido acético o cloruro amónico, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo, durante un tiempo variable entre aproximadamente 1 hora hasta 48 horas. El catalizador de hidrogenación es normalmente un metal, más a menudo paladio, el cual se puede usar como tal o soportado en carbono.

35 De acuerdo con la Etapa 26 del proceso, la protección del grupo amino se puede conseguir en una variedad de formas y condiciones experimentales conocidas en la técnica. Preferentemente la reacción se consigue por aminación reductiva, o por alquilación. El compuesto de fórmula (XXVI) reacciona con benzaldehído, 4-metoxi o 2,4-dimetoxi, o 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído, en un disolvente apropiado como THF, 1,4-dioxano, DCM, DMF, en presencia de un agente reductor como cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, opcionalmente en presencia de ácido prótico, como clorhídrico, acético, trifluoroacético, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta temperatura ambiente. Alternativamente, la conversión se puede conseguir usando el bencilo apropiado o bromuro o cloruro de bencilo sustituido o cloruro de tritilo en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, carbonato de potasio o cesio, TEA, DIPEA, piridina y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo.

45 De acuerdo con la Etapa 27 del proceso, la conversión de un compuesto de fórmula (XXVIa) en el correspondiente derivado amido de fórmula (XXVIII) se puede realizar en una variedad de formas de acuerdo con métodos convencionales para la obtención de derivados amido a partir de las correspondientes  $\alpha,\alpha,\alpha$ -tricloroacetonas. Preferentemente la reacción se lleva a cabo por reacción de una amina de fórmula (XXVIa) con un derivado tricloroacetona de fórmula (XXVII) en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina, usando diclorometano como disolvente, durante un tiempo que varía entre unas 2 horas hasta 48 horas.

55 De acuerdo con la Etapa 28 del proceso, la conversión del compuesto de fórmula (XXVIII) en el correspondiente compuesto de fórmula (XXIX) se puede conseguir en diferentes formas y condiciones ampliamente conocidas en la técnica. Un procedimiento típico involucra 2 etapas que incluyen activación de alcohol, y desplazamiento nucleofílico intramolecular, que lleva a la formación del anillo pirazinona. La primera reacción se lleva a cabo preferentemente disolviendo el compuesto de fórmula (XXVIII) en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, DCM, DMF o similares, en presencia de una base apropiada como trietilamina o diisopropiletilamina, el agente sulfonilante como cloruro de metanosulfonilo, se añade aquí. La mezcla se agita durante un tiempo de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 6 horas, a una temperatura en el intervalo entre unos 0°C hasta temperatura ambiente. Alternativamente, la activación de alcohol se puede llevar a cabo con un sistema de halogenación apropiado como

$I_2/Ph_3P$  o  $CBr_3$  con imidazol en un disolvente apropiado como, por ejemplo, diclorometano, THF, acetonitrilo y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo.

5 En la segunda reacción de la secuencia, el compuesto obtenido reacciona en un disolvente apropiado por ejemplo THF, DCM, DMF o similares, en presencia de una base como trietilamina, diisopropilamina o DBU, a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente temperatura ambiente hasta reflujo, durante un periodo de tiempo variable entre aproximadamente 2 horas hasta 24 horas.

10 De acuerdo con la Etapa 29 del proceso, la transformación de un compuesto de fórmula (XXIX) en un compuesto de fórmula (XXIXa) se lleva a cabo mediante desprotección del átomo de nitrógeno de acuerdo con métodos convencionales que permiten la hidrólisis selectiva de los grupos protectores 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.

15 De acuerdo con la Etapa 30a y b del proceso, la transformación de un compuesto de fórmula (XXIXa) en un compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo en diferentes formas y condiciones experimentales. Preferentemente se lleva a cabo en una forma análoga a la presentada para la etapa 5a y 5b.

20 De acuerdo con la conversión (conv. a) del proceso, la conversión del compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo  $-CH_2OH$ , en el correspondiente compuesto de fórmula (I) con un grupo  $-CH_2NR'R_1$  donde  $R_1$  es como arriba y  $R'$  es como se define arriba, se puede llevar a cabo en un número de formas y condiciones operativas bien establecidas por los expertos en la técnica. Sólo como ejemplo, aquí se presenta una secuencia de dos etapas que involucra en la primera la formación de un aldehído que posteriormente se reduce bajo condiciones de aminación reductiva con una amina de fórmula  $R_1R'NH$  (XXX). Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) con un grupo  $-CH_2OH$  se convierte primero en el correspondiente aldehído por tratamiento con un agente oxidante como por ejemplo ácido 2-yodobenzoico (IBX) en un disolvente apropiado como acetato de etilo, tetrahidrofurano, y similares, a una temperatura en el intervalo entre 50°C hasta reflujo durante un tiempo apropiado, por ejemplo 30 minutos hasta 4 horas. El aldehído obtenido reacciona después con una amina apropiada de fórmula  $R_1R'NH$  (XXX), en presencia de un agente reductor, como por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, o triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, o mezclas de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre 0°C y temperatura ambiente, durante 30 minutos hasta 6 horas.

35 De acuerdo con la conversión (conv. b) del proceso, la conversión del compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo  $-CH_2OH$ , en el correspondiente compuesto de fórmula (I) con un grupo  $-CH_2NR'R_1$  donde  $R_1$  es como se define arriba y  $R'$  es hidrógeno, o un grupo protector de fórmula  $-COOR_6$  donde  $R_6$  es como se define arriba, se puede llevar a cabo en un número de formas y condiciones operativas bien establecidas por los expertos en la técnica. Típicamente el procedimiento involucra 2-3 etapas que incluyen la activación de alcohol, el desplazamiento nucleofílico y la manipulación de producto post-nucleofílico hasta una amina. La primera reacción se lleva a cabo preferentemente disolviendo el compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo  $-CH_2OH$ , en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, DCM, DMF o similares, en presencia de una base apropiada como trietilamina o diisopropilamina, el agente sulfonilante como cloruro de metanosulfonilo, se añade aquí. La mezcla se agita durante un tiempo de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 6 horas, a una temperatura en el intervalo entre unos 0°C hasta temperatura ambiente. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo con azida sódica, o una resina de intercambio azida (Amberlite IR-400), en un disolvente apropiado como acetonitrilo, DMF, o una mezcla de los mismos. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre TA hasta 80°C durante 2 horas hasta unas 18 horas. La tercera etapa de la secuencia es la reducción de la alquil azida con agentes reductores. La reducción de alquil azidas a aminas primarias constituye un proceso útil sintéticamente y se puede conseguir con una amplia variedad de reactivos incluyendo hidrogenación catalítica, LAH, borohidruro de sodio o cinc, trifenilfosfina, indio- $NH_4Cl$ , hierro- $NH_4Cl$  y cinc- $NH_4Cl$ . Cuando se realiza la reacción de Staudinger, se usa una trialquil o triaril fosfina en un disolvente apropiado como THF a temperatura ambiente durante 1 hasta unas 4 horas. Por lo tanto, la reacción se diluye con agua, se añade opcionalmente  $(Boc)_2O$  anhídrido para obtener el compuesto de fórmula (I) con un grupo protector, y se deja agitar durante 18 horas hasta unas 36 horas a la misma temperatura.

55 Opcionalmente la reducción de la alquil azida a amina primaria se puede conseguir con cinc- $NH_4Cl$ , convenientemente se añade  $(Boc)_2O$  anhídrido para obtener el compuesto de fórmula (I) con un grupo protector. La reacción se lleva a cabo a reflujo en una mezcla de disolvente que incluye 1,4-dioxano y agua durante 4 horas hasta unas 8 horas.

60 De acuerdo con la conversión (conv. c) del proceso, la conversión del compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo  $-CH_2OH$ , en el correspondiente compuesto de fórmula (I) con un grupo  $-CH_2hal$  donde hal es halógeno, se puede conseguir de diferentes formas, de acuerdo con métodos convencionales para la transformación de alcoholes en derivados alquil haluro. La activación de un alcohol para el desplazamiento nucleofílico con ion haluro se puede conseguir con un procedimiento tipo Mitsunobu (Org. React. 1992, 42, 335) o en alternativa mediante conversión del

alcohol en éster sulfonato, comúnmente tosilato (p-toluensulfonato), mesilato (metanosulfonato) o triflato (trifluorometanosulfonato). Como un ejemplo, el sulfonato intermedio puede seguir reaccionando bajo las condiciones de reacción para generar el cloruro de alquilo directamente (Tetrah. Lett. 1987, 28, 723). La reacción se lleva a cabo preferentemente disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, DCM, DMF o similares, en presencia de una base apropiada como trietilamina o diisopropiltilamina el agente sulfonilante como cloruro de metanosulfonilo se añade aquí. La mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas, a una temperatura en el intervalo entre unos 0°C hasta temperatura ambiente.

De acuerdo con la conversión (conv. d) del proceso, la conversión del compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo  $-CH_2OH$ , en el correspondiente compuesto de fórmula (I) con un grupo  $-CH_2NR'R_1$  donde  $R_1$  y  $R'$  son hidrógeno, se puede llevar a cabo en un número de formas y condiciones operativas bien establecidas por los expertos en la técnica, preferente se lleva a cabo usando un procedimiento de Staudinger modificado, donde los alcoholes primarios sufren una conversión en un recipiente en las correspondientes aminas primarias vía el intermedio azida obtenido por reacción tipo Mitsunobu, una reacción ampliamente conocida para convertir alcohol en azida. Dicha reacción, la cual es bien conocida en la técnica, se puede llevar a cabo usando un azodicarboxilato de dialquilo, como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares, en presencia de una trialkil o triaril fosfina, preferentemente trifenil fosfina en presencia de una fuente de ion azida como nicotinil azida (NCA) o DPPA (difenilfosforil azida). La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimatoxietano, acetonitrilo y similares a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta TA y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 48 horas. Por consiguiente se lleva a cabo la reacción de Staudinger, se usa una trialkil o triaril fosfina en un disolvente apropiado como THF a temperatura ambiente durante 1 hasta unas 4 horas, seguido de hidrólisis con adición de agua, opcionalmente se añade  $(Boc)_2O$  anhídrido para obtener el compuesto de fórmula (I) con un grupo protector, y se deja agitar durante 18 horas hasta unas 36 horas a la misma temperatura.

De acuerdo con la conversión (conv. e) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde  $R_3$  o  $R_4$  es hidrógeno se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde  $R_3$  y  $R_4$  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 entre 2 hasta 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 desde 2 horas hasta toda la noche.

De acuerdo con la conversión (conv. f) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde  $R_3$  o  $R_4$  es Br o yodo se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde  $R_3$  o  $R_4$  es CN, siguiendo la condición bien conocida para la cianación catalizada por paladio de haluros de arilo. Dicha reacción se lleva a cabo usando  $ZnCN$  o hexacianoferrato<sup>(II)</sup> potásico como fuente de cianuro en presencia de acetato de paladio<sup>(II)</sup> 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 unas 24 horas (*J. Org. Chem.* 2005, 70, 1508-1510, *Org. Lett.*, 2011, 13 (4), pág. 648-651).

De acuerdo con la conversión (conv. g) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde  $R_3$  o  $R_4$  es halógeno se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde  $R_3$  o  $R_4$  es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, explotando cualquiera de las reacciones de acoplamiento cruzado apropiadas para la formación de enlaces carbono-carbono. Dichas reacciones, que son bien conocidas en la técnica, implican el acoplamiento con un reactivo organometálico apropiado, 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  $PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$  y una base como carbonato de sodio o potasio o cesio, 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. h) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde  $R_3$  o  $R_4$  es halógeno se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde  $R_3$  o  $R_4$  es un alquino por reacción con compuesto de fórmula (XIII). 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  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , 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. i) del proceso, la desprotección del residuo carboxílico en el correspondiente ácido se puede conseguir mediante condiciones de hidrólisis básica o ácida, ampliamente conocidas en la técnica. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo con soluciones alcalinas acuosas como litio acuoso, hidróxido de sodio o potasio en presencia de un disolvente apropiado como alcohol inferior, THF, DMF o mezclas de los mismos; preferentemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido de litio en mezcla THF/metanol/agua, a una temperatura

en el intervalo entre temperatura ambiente hasta unos 80°C. De acuerdo con las condiciones operativas empleadas, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener bien en su forma ácida o, alternativamente, como una sal.

5 De acuerdo con la conversión (conv. j) del proceso, la amidación del ácido carboxílico en la correspondiente amida se lleva a cabo en presencia de cloruro de amonio o una amina primaria o secundaria apropiada de fórmula R1R'NH (XXX) bajo condiciones básicas, preferentemente con DIPEA o TEA, en un disolvente apropiado como diclorometano, 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-benzotriazoliltetrametilisouronio tetrafluoroborato (TBTU), benzotriazol-1-iloxi-  
10 tripirrolidinofosfonio 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, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina o en presencia de otro agente de acoplamiento tal como N-hidroxibenzotriazol. Alternativamente, esta misma reacción también se lleva a cabo, por ejemplo mediante un método de anhídrido mixto, el cual implica el uso de un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo, iso-propilo, bencilo, en presencia de una amina terciaria como TEA, DIPEA, o piridina, en un disolvente apropiado como, por ejemplo, tolueno, DCM, THF, DMF y similares, a temperatura ambiente.

15 De acuerdo con la conversión (conv. k) del proceso, la aminación reductiva de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo L-CHO, para rendir el correspondiente compuesto donde está presente un grupo L-CH<sub>2</sub>NR'R<sub>1</sub>, se lleva a cabo por reacción con una amina apropiada de fórmula R1R'NH (XXX), de acuerdo con métodos convencionales para llevar a cabo la aminación reductiva. Preferentemente esta reacción se lleva a cabo con un agente reductor, como por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, o triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio en presencia de un catalizador ácido o básico, como por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, cloruro de cinc, cloruro de titanio (IV) o TEA, DIPEA en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, o mezclas de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre 0°C y temperatura ambiente, durante 30 minutos hasta 6 horas.

20 De acuerdo con la conversión (conv. l) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo amino primario o secundario, se transforma en el correspondiente derivado amino secundario o terciario. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo con un aldehído de fórmula R'CHO (XXXIII), bajo condiciones de aminación reductiva, preferentemente con un agente reductor, como por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, o triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio en presencia de un catalizador ácido o básico, como por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, cloruro de cinc, cloruro de titanio (IV) o TEA, DIPEA en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, o mezclas de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre 0°C y temperatura ambiente, durante 30 minutos hasta 6 horas.

25 De acuerdo con la conversión (conv. m) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo amino primario o secundario, se transforma en el correspondiente derivado carboxamida, por reacción con un compuesto de fórmula R5-COW (XXXIV). Resulta claro para el experto en la materia que esta reacción se puede realizar en una variedad de variedad de formas y condiciones operativas, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como ejemplo, cuando W es un halógeno como cloruro, la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, o N,N-dimetilformamida o similares a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo desde unos 30 minutos hasta unas 96 horas. La reacción se lleva a cabo en presencia de un secuestrante de protones oportuno como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina. Cuando W es un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento como, por ejemplo 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), 1,3-dicitclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propilmetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, en un disolvente apropiado como por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo desde unos 30 minutos hasta unas 48 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de otro agente de acoplamiento como N-hidroxibenzotriazol.

35 De acuerdo con la conversión (conv. n) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo amino primario o secundario, se transforma en el correspondiente derivado carbamato, por reacción con un compuesto de fórmula R6-OCO-T (XXXVI). Resulta claro para el experto en la materia que esta reacción se puede realizar en una variedad de variedad de formas y condiciones operativas, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como ejemplo, cuando T es un halógeno como cloruro, la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, o N,N-dimetilformamida o similares a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo desde unos 30 minutos hasta unas 96 horas. La reacción se lleva a cabo en presencia de un secuestrante de protones oportuno como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina. Alternativamente, esta misma reacción se lleva a cabo también con un anhídrido de fórmula R6-OCO-T (XXXVI) donde T es un grupo saliente como -OC(O)OR<sub>6</sub>, en presencia de una amina terciaria como TEA, DIPEA, o piridina, en un disolvente apropiado, por ejemplo tolueno, DCM, THF, DMF y similares, a temperatura ambiente.

5 De acuerdo con la conversión (conv. o) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo amino primario o secundario, se transforma por reacción con un isocianato apropiado de fórmula  $R7-N=C=O$  (XXXVII) para rendir la correspondiente urea. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente apropiado como diclorometano, tetrahidrofurano o similares, a una temperatura en el intervalo entre unos 20°C hasta reflujo y durante un tiempo variable desde unos 30 minutos hasta unas 48 horas.

10 De acuerdo con la conversión (conv. p) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo amino primario o secundario, se transforma en el correspondiente derivado de guanidina por reacción con un compuesto de fórmula  $R7N(R8)C(NH)T$  (XXXVIII) donde R7 y R8 son como se define arriba y T es un grupo saliente apropiado como  $-S-Me$ ,  $-N-S(O)_2CF_3$ , o 1H-pirazolilo. Como ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones básicas, por ejemplo en presencia de trietilamina, o carbonato potásico, en un disolvente apropiado como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, y una mezcla de los mismos. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta unos 80°C y durante un tiempo variable desde unos 30 minutos hasta unas 24 horas.

15 De acuerdo con la conversión (conv. q) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo amino primario o secundario, se transforma en un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo de fórmula  $-NS(O)_2R9$ , donde R9 es como se define arriba. Dicha conversión se obtiene por reacción con compuestos sulfonilo como haluros de sulfonilo, preferentemente cloro o bromo, en un disolvente apropiado, como DCM, a una temperatura entre aproximadamente TA hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, en presencia de una base apropiada, como TEA, DIEA, DMAP.

20 De acuerdo con la conversión (conv. r) del proceso, la desprotección del átomo de nitrógeno de un compuesto de fórmula (I) donde R' es un grupo protector, se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales que permiten la hidrólisis selectiva de terc-butoxicarbonilo, bencilo, 4-metanoxibencilo, 2,4-dimatobencilo, y grupos protectores trifenilmetilo. Preferentemente esta reacción transcurre bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico u orgánico 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 periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta unas 48 horas.

30 A partir de todo lo anterior, resulta claro para el experto que cualquier compuesto de fórmula (I) que posea un grupo funcional que se puede seguir derivatizando hasta otro grupo funcional, trabajando de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, conduciendo así a otros compuesto de la fórmula (I), está destinado a estar comprendido en el alcance de la presente invención.

35 Es sabido por el experto en la materia que la conversión de una función química en otra puede requerir que uno o varios centros reactivos en el compuesto que contiene esta función se protejan, para evitar reacciones secundarias no deseadas. La protección de dichos centros reactivos, y la posterior desprotección al final de las transformaciones sintéticas, se puede llevar a cabo 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 compuestos de fórmula (I), los materiales de partida y cualquier otro reactivo son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con métodos conocidos.

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

Los compuestos de la fórmula (XII), (XIIa), (XIII), (XIV), (XV), (XVIII), (XXV) y (XXX) hasta (XXXIX) o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar con métodos conocidos.

45 A partir de todo lo anterior, resulta claro para el experto que al preparar cualquier compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las variantes del proceso mencionadas anteriormente, grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o los intermedios de los mismos que pueden dar lugar a reacciones secundarias no deseadas, necesita protegerse adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Asimismo, la conversión de estos últimos en los compuestos desprotegidos libres puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

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

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

55 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

5 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.

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

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.

15 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  
20 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.

25 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  
30 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.

35 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.

40 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.

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.

45 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

50 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 <sup>1</sup>H-RMN o de HPLC/MS; los datos de HPLC/MS se recogieron siguiendo uno de los métodos 1, 2, 3 y 4.

Método analítico 1 de HPLC/MS

5 El equipo de HPLC consistió en un sistema Waters Acquity™ UPLC 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.

10 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  $\mu$ m, 50  $\times$  2,1 mm. La fase móvil A fue ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/acetonitrilo (95:5), y una fase móvil B de H<sub>2</sub>O/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  $\mu$ L. El espectrómetro de masas se operó en los modos de ion positivo y negativo, se ajustó el voltaje de capilaridad a 3 kV (ES<sup>+</sup> y ES<sup>-</sup>); el cono fue de 30 V (ES<sup>+</sup> y ES<sup>-</sup>); 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 2 de HPLC/MS

15 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.

20 El HPLC se llevó a cabo a 40°C con un flujo de 1,0 mL/min utilizando una columna Phenomenex Gemini C18, 3  $\mu$ m, 50  $\times$  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  $\mu$ L.

25 Condiciones para MS: El espectrómetro de masas LCQ operó con la interfaz de ionización de electroespray (ESI) en modo de ion 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).

Los experimentos de MS/MS se realizaron sobre el ion 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

30 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.

35 El HPLC se llevó a cabo a 25°C con un flujo de 1,0 mL/min utilizando una columna Phenomenex Gemini C18, 3  $\mu$ m, 50  $\times$  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 H<sub>2</sub>O/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  $\mu$ L. El espectrómetro de masas se operó en los modos de ion positivo y negativo, se ajustó el voltaje de capilaridad a 3,5 kV (ES<sup>+</sup>) y 2,8 kV (ES<sup>-</sup>); el voltaje de cono fue de 14 V (ES<sup>+</sup>) y 28 V (ES<sup>-</sup>); 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

45 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.

50 El HPLC se llevó a cabo a 25 °C con un flujo de 1,2 mL/min utilizando una columna Waters X-Terra RP18, 3,5  $\mu$ m, 20  $\times$  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 H<sub>2</sub>O/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  $\mu$ L. El espectrómetro de masas se operó en los modos de ion positivo y negativo, se ajustó el voltaje de capilaridad a 3,5 kV (ES<sup>+</sup>) y 2,8 kV (ES<sup>-</sup>); el voltaje de cono fue de 14 V (ES<sup>+</sup>) y 28 V (ES<sup>-</sup>); 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 5 de HPLC/MS

En esta aplicación se usó un equipo Waters Alliance LC mod. 2795 equipado con un detector UV variable mod. 2487, un detector de quimioluminiscencia de nitrógeno (CLND, Antek 8060) y un detector de masas Waters ZQ2000 (interfaz ESI). El flujo total se partió y distribuyó a los tres detectores con una relación fija (64:15:21 UV:MS:CLND). El cromatógrafo de líquidos se equipó con una columna 30 x 30 mm D.I (Waters XBridge C18, 3,5  $\mu$ m),  
 5 termostatada a 50°C. Se usaron dos fases móviles: la fase A fue ácido fórmico 0,05% p/v (1 mL/L de ácido fórmico 50% Fluka 09676 en agua purificada) y la fase B fue 70/25/5 (v/v/v) MeOH/iPrOH/H<sub>2</sub>O conteniendo ácido fórmico 0,035% p/v (700 uL/L de ácido fórmico 50% Fluka 09676).

Se inyectó un volumen de 5 uL de solución de muestra 1 mM nominal en DMSO (secuencial, modo loop parcial sin espacios de aire) y se llevó a cabo un análisis genérico de gradiente en fase reversa (clasificado como método "#IN63SEQ79") a 0,8 mL/min desde 0% a 100% de fase B (v/v) durante 5 minutos, manteniendo 100% en B durante 0,7 minutos y se recuperó gradualmente hasta 0% de B a 5,71 min, con parada final fijada a 6,3 min. El tiempo total de análisis ("entre inyecciones") fue de 7,9 min.  
 10

El detector UV operó a 220 nm, 5 Hz de velocidad de muestreo. El dispositivo MS operó a 3,2 kV de voltaje capilar, 30 V cono, 2 V extractor, 0,5 V RF lente, 400 L/h flujo de desolvación, 100 L/h flujo de cono, 100°C temperatura de fuente, 150 °C temperatura de desolvación, ESI(+) full scan adquisición 120-200 amu, a 1,7 Hz de velocidad de muestreo.  
 15

El detector CLND operó a 1050°C de temperatura de horno, 280 mL/min de flujo de entrada de oxígeno, 80 mL/min de entrada de argón, 25 mL/min de compensación de argón, 30 mL/min de ozono, 28 torr de vacío, 750 V PMT de cámara a +10°C, sensibilidad elevada, selección 5, 4 Hz de velocidad de muestreo.

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:

#### Método Preparativo 1 de HPLC/MS

El equipo de HPLC consistió en un sistema Waters FractionLynx™ 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 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  $\mu$ m, 250 x 19 mm. La fase móvil A fue ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/acetónitrilo (95:5), y la fase móvil B fue acetónitrilo; el gradiente fue de 10 a 90% en B en 15 minutos. El volumen de inyección fue de 500  $\mu$ L.

El espectrómetro de masas se operó en los modos de ion positivo y negativo, se ajustó el voltaje de capilaridad a 3,25 kV (ES<sup>+</sup>) y 2,75 kV (ES<sup>-</sup>); el voltaje de cono fue de 14 V (ES<sup>+</sup>) y 25 V (ES<sup>-</sup>); 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  $\mu$ m, 150 x 30 mm. La fase móvil A fue ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/acetónitrilo (95:5), y la fase móvil B fue H<sub>2</sub>O/acetónitrilo (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  $\mu$ L.  
 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).

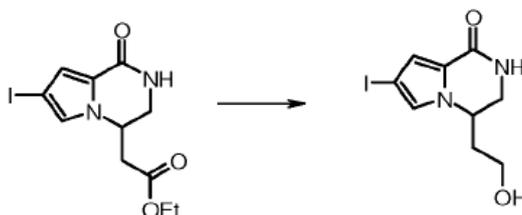
La espectrometría de <sup>1</sup>H-RMN se llevó a cabo en un Bruker AVANCE 400 MHz instrumento de bahía simple con gradientes. Estaba equipado con una sonda QNP (sonda intercambiable de cuatro núcleos – <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F y <sup>31</sup>P) (método 1 de RMN) o en un Mercury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

La espectrometría de <sup>1</sup>H-RMN se llevó a cabo en un Varian INOVA 599,88 MHz equipado con una sonda <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F de eje-z-PFG.  
 50

#### Preparación A

4-(2-hidroxiethyl)-7-yodo-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [III]

## Etapa 1



Se añadió borohidruro sódico (0,870 g, 23,0 mmol) a una solución helada de (7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il)acetato de etilo (1,00 g, 2,87 mmol) en EtOH (30 mL) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y después se desactivó por adición de agua (10 mL). El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en THF (30 mL)/salmuera (30 mL) y se extrajo con THF (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad para rendir el compuesto del título (0,878 g, 2,87 mmol, 100%) como un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.69 (br. s. 1 H), 7.17 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 6,70 (d, J: 1,65 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 4,85 Hz, 1H), 4,35 (td, J = 7,28, 3,57 Hz, 1H), 3,63 (ddd, J = 13,05, 4,35, 1,65 Hz, 1H), 3,42 - 3,51 (m, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 3H), 1,88 (dt, J = 13,51, 6,52 Hz, 1H), 1,79 (dt, J= 13,32, 6,80 Hz, 1H).

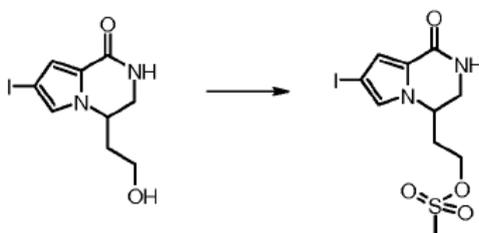
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 307 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 2,98 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 306,9938 encontrado 306,9945.

Preparación B

2-(7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il)etil metanosulfonato [ (IV), LG = metanosulfonato]

## Etapa 2



Se añadió cloruro de mesilo (0,172 g, 1,50 mmol) a una solución agitada enfriada con hielo de 4-(2-hidroxietil)-7-yodo-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (0,230 g, 0,75 mmol) y DIPEA (0,291 g, 2,25 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 1 h y después se particionó entre DCM y solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. El compuesto del título se aisló por precipitación a partir de la capa orgánica como un sólido blanco (0,202 g, 0,52 mmol, 70%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) □ 7,73 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 6,73 (d, J =1,65 Hz, 1H), 4,36 - 4,48(m, 1H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,17 (ddd, J = 5,59, 7,28, 10,58 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 3,48, 13,92 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,03-2,21 (m, 2H).

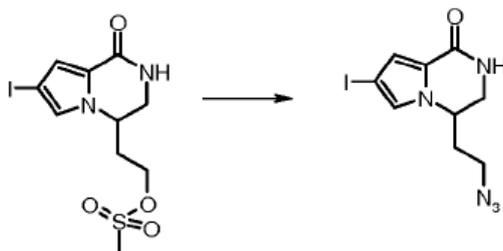
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 365 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 3,73 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 384,9714 encontrado 384,9715.

Preparación C

4-(2-azidoetil)-7-yodo-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [V]

## Etapa 3



5 2-(7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etilmetanosulfonato (0,150 g, 0,39 mmol) reaccionó con azida sódica (0,076 g, 1,17 mmol) en ACN/DMF (4 ml, relación 1:1) durante 4 horas a 80°C bajo N<sub>2</sub>. Los disolventes se eliminaron al vacío, el residuo se particionó entre agua y DCM. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó, rindiendo el compuesto del título como un sólido blanco (0,097 g, 0,30 mmol, 75%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) □ 7,72 (br. s., 1H), 7,20 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 3,30, 6,96 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 4,21, 13,37 Hz, 1H), 3,34 (m, 3H), 1,86 – 2,05 (m, 2H).

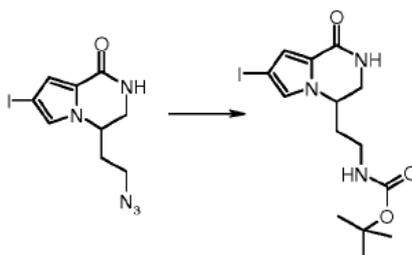
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 332 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 4,29 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 332,0003 encontrado 332,0002.

#### 10 Preparación D

[2-(7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil]carbamatode terc-butilo [VI, R1 = H, R' = -CO-OtBu]

Etapa 4



15 A una solución de 4-(2-azidoetil)-7-yodo-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (0,093 g, 0,28 mmol) en etanol se añadieron 5ml, NH<sub>4</sub>Cl (0,059 g, 1,12 mmol), zinc en polvo (0,073 g 1,12 mmol) y di-t-butil dicarbonato (0,122 g, 0,560 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas, la mezcla enfriada se filtró a través de un lecho de celite y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con DCM/MeOH 9/0,5, para conseguir el producto deseado (0,068 g, 0,17 mmol, 60%).

20 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) □ 7,69 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,92 (br. s., 1H), 6,70 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 4,25 (br. s., 1H), 3,62 (dd, J = 2,84, 13,28 Hz, 1H), 3,27 (td, J = 4,01, 13,05 Hz, 1H), 2,94 (q, J = 6,65 Hz, 2H), 1,70-1,89 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

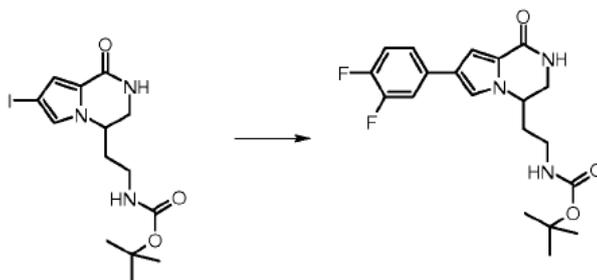
LCMS (HPLC Método 2): m/z 428 [M+Na]<sup>+</sup> @ t.r. 4,59 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>IN<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 428,0441 encontrado 428,0434.

#### 25 Ejemplo 1

{2-[7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamatode terc-butilo [(I), R2 = 3,4-difluorofenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Etapa5a



5 Ácido 3,4-difluorofenilborónico (0,123 g, 0,78 mmol), carbonato de cesio (0,546 g, 1,67 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (0,023 g, 0,028 mmol) complejado con diclorometano, se añadieron posteriormente a una solución de [2-(7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirrololo[1,2-a]pirazin-4-il)etil]carbamato de terc-butilo (0,226g, 0,558 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de agua, bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a 80° durante 2 horas en un vial cerrado. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo se particionó entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en columna con gel de sílice (DCM/MeOH 9/0,3) rindió el producto del título como un sólido blanco (0,170 g, 0,43 mmol, 78%).

10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) □ 7,63 – 7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,41 – 7,45 (m, 1H), 7,31 – 7,40 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 4,11 – 4,34 (m, J = 4,03 Hz, 1H), 3,67 (ddd, J = 1,01, 3,98, 12,77 Hz, 1H), 2,93 – 3,04 (m, 2H), 1,92 (qd, J = 6,91, 13,90 Hz, 1H), 1,76 – 1,86 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 414 [M+Na]<sup>+</sup> @ t.r. 5,24 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 414,1599 encontrado 414,1586.

15 De acuerdo con el mismo método, pero empleando el ácido borónico apropiado, se prepararon los compuestos siguientes:

{2-[7-(3-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirrololo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de terc-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 3-metoxifenilo, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (49%).

20 LCMS (HPLC Método 3): m/z 386 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 5,2 min.

{2-[7-(3-acetilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirrololo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de terc-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 3-acetilfenilo, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (64%).

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) □ 8,13 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 3H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,14 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,96 - 7,00 (m, 1H), 4,29 (br. s., 1H), 3,69 (dd, J = 3,66, 12,45 Hz, 1H), 3,01 (q, J = 6,59 Hz, 2H), 2,61 - 2,63 (m, 3H), 1,79 - 1,99 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 420 [M+Na]<sup>+</sup> @ t.r. 4,68 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 420,1984 encontrado 420,1882.

30 {2-[7-(3-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirrololo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de terc-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 3-cianofenilo, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (67%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) □ 8,08 (s, 1H), 7,92 - 7,96 (m, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,17 (d, J: 1,65 Hz, 1H), 6,95 - 7,00 (m, 1H), 4,27 (br. s., 1H), 3,68 (dd, J: 2,66, 12,91 Hz, 1H), 2,97 - 3,04 (m, 2H), 1,76 - 2,00 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

35 LCMS (HPLC Método 2): m/z 403 [M+Na]<sup>+</sup> @ t.r. 4,85 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 403,174 encontrado 403,1735.

{2-[7-(2-cloropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirrololo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de terc-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 2-cloropiridin-4-ilo, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón (61%).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\square$  8,28 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (br.s., 1H), 7,73 (d,  $J = 0,92$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 1,37, 5,22$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 6,98 (br. s., 1H), 4,29 (br. s., 1H), 3,65 - 3,70 (m, 1H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 1,77 - 2,00 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

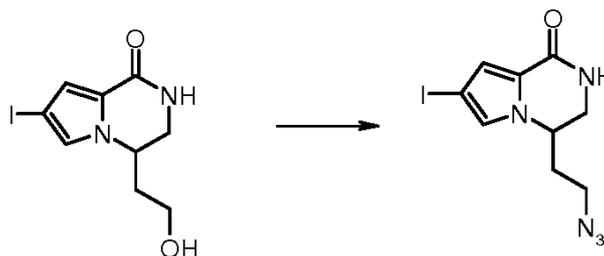
5 LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$  391  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 4,44 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  391,1532 encontrado 391,1536.

#### Preparación E

4-(2-azidoetil)-7-yodo-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [V]

Etapa 3a



10 A una solución agitada enfriada con hielo de 4-(2-hidroxietil)-7-yodo-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (0,800 g, 2,61 mmol), y  $\text{PPh}_3$  (1,164 g, 4,44 mmol) en THF anhidro (20 ml), DEAD (0,773 g, 4,44 mmol) se añadió lentamente gota a gota bajo  $\text{N}_2$ . Tras 15 minutos, NCA (0,580 g, 3,92 mmol) (preparado según Synthesis, 2004, 17, 2886-2892) se añadió en una porción, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con solución HCl 2M, solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada y salmuera. La capa orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9/0,1) rindió el compuesto del título como un sólido blanco (0,605 g, 1,83 mmol, 70%), tras trituración de éter dietílico.

15  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\square$  7,72 (br. s., 1H), 7,20 (d,  $J = 1,47$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 4,34 (td,  $J = 3,30, 6,96$  Hz, 1H), 3,62 (dd,  $J = 4,21, 13,37$  Hz, 1H), 3,34 (m, 3H), 1,86 - 2,05 (m, 2H).

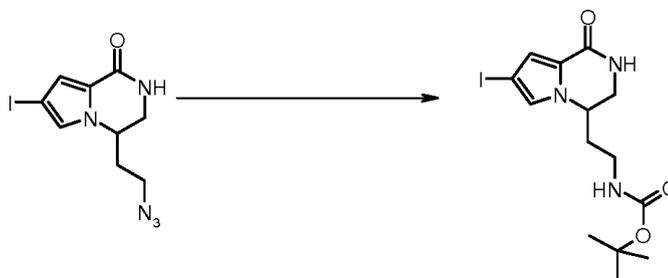
20 LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$  332  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 4,29 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  332,0003 encontrado 332,0002.

#### Preparación F

[2-(7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il)etil]carbamato de *tert*-butilo [(VI),  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}' = -\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

25 Etapa 4



30 Una solución de 4-(2-azidoetil)-7-yodo-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (0,530 g, 1,60 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (1,258 g, 4,80 mmol) en THF seco (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió di-*t*-butil dicarbonato (0,698 g, 3,2 mmol) y tras 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío, el residuo se particionó entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La purificación mediante

cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9/0,25) rindió el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,473 g, 1,16 mmol, 73%).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\square$  7,69 (d,  $J = 2,93$  Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,92 (br. s., 1H), 6,70 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 4,25 (br. s., 1H), 3,62 (dd,  $J = 2,84, 13,28$  Hz, 1H), 3,27 (td,  $J = 4,01, 13,05$  Hz, 1H), 2,94 (q,  $J = 6,65$  Hz, 2H), 1,70 - 1,89 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

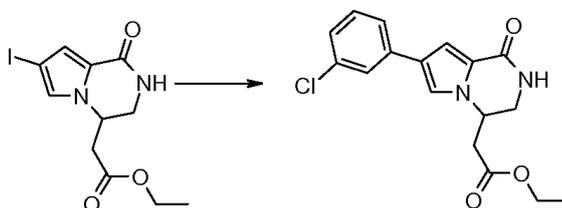
LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$  428  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  @ t.r. 4,59 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{NaO}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  428,0441 encontrado 428,0434.

#### Preparación G

[7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(VII), R2 = 3-clorofenilo]

10 Etapa 6



15 A una solución de (7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il)acetato de etilo (1,00 g, 2,94 mmol) en una mezcla desgasificada (con corriente de Ar) de 1,4-dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (25/5 mL) se añadió ácido 3-cloro-fenilborónico (898 mg, 5,74 mmol) y carbonato de cesio (2,807 g, 8,61 mmol), a lo que se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II), complejoado con diclorometano (1:1). La mezcla de reacción se cubrió bajo atmósfera de argón y se agitó a  $80^\circ$  durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/EtOAc/EtOH60/35/5) para obtener 0,573 g (60 % de rendimiento) como un sólido marrón claro.

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,71 (d,  $J = 1,22$  Hz, 1H), 7,64 (t,  $J: 1,83$  Hz, 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  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  333,1001 encontrado 333,1005.

25 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando derivados sustituidos apropiados, se prepararon los compuestos siguientes:

{1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(VII), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo]

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,86 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (br. s., 1H), 7,67 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,18 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 4,61 - 4,70 (m, 1H), 4,11 (ttd,  $J = 3,71, 7,22, 10,75$  Hz, 2H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 1H), 2,84 - 2,98 (m, 2H), 1,18 (t,  $J = 7,14$  Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  367,1264 encontrado 333,1267.

[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(VII), R2 = 2-fluoro-5-cloro-fenilo]

35  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\square$  7,78 (dd,  $J = 6,78, 2,38$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,67 - 4,77 (m, 1H), 4,03 - 4,14 (m, 2H), 3,70 - 3,75 (m, 1H), 2,88 (t,  $J = 6,32$  Hz, 2H), 1,10 - 1,19 (m, 3H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClFN}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  351,0906 encontrado 351,0912.

[7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(VII), R2 = 2-fluoropiridin-4-ilo]

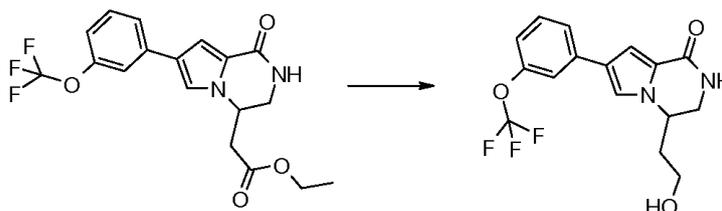
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6)  $\square$  8,12 (d, J = 5,37 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,80 (br. s., 1H), 7,51 - 7,58 (m, J = 5,25 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,61 - 4,74 (m, 1H), 4,03 - 4,17 (m, 2H), 3,72 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 3,39 (td, J = 4,21, 13,18 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 7,08 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,08 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  318,1249 encontrado 318,1248.

## 5 Ejemplo 2

4-(2-hidroxietil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ ]

Etapa 9



10 {1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il}acetato de etilo (1,67 g, 4.368 mmol) se disolvió en EtOH (25 mL) y se trató con un  $\text{NaBH}_4$  (0,646 g, 4 eq. 17,471 mmol) a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con NaOH 1N y salmuera, se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a sequedad para rendir el compuesto del título (1,480 g, 99% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6)  $\square$  7,68 (br. s., 1H), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (t, J: 7,99 Hz, 1H), 7,11 - 7,15 (m, J = 8,06 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 4,94 Hz, 1H), 4,19 - 4,41 (m, 1H), 3,69 (ddd, J = 1,59, 4,12, 12,85 Hz, 1H), 3,40 - 3,59 (m, 2H), 1,93 - 2,04 (m, 1H), 1,70 - 1,93 (m, 1H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  341,1008; encontrado: 341,1095

20 Los ejemplos siguientes se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 2, usando los materiales de partida adecuados:

4-(2-hidroxietil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ ] (comp 1)

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6)  $\square$  7,92 (s, 1H), 7,90 (d, J: 7,88 Hz, 1H), 7,71 (d, J: 1,65 Hz, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,15 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 4,95 Hz, 1H), 4,34 - 4,41 (m, 1H), 3,67 - 3,72 (m, 1H), 3,42 - 3,56 (m, 2H), 3,37 (t, J = 4,21 Hz, 1H), 1,81 - 2,04 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  325,1159; encontrado: 325,1150.

7-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(2-hidroxietil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 2-fluoro-5-cloro-fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ ]

30  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-d6)  $\square$  7,79 (dd, J = 6,78, 2,38 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 7,19 - 7,31 (m, 2H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 4,73 (t, J = 4,95 Hz, 1H), 4,33 - 4,49 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,88 (m, 1H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  309,0801 encontrado 309,0806.

7-(2-fluoropiridin-4-il)-4-(2-hidroxietil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 2-fluoropiridin-4-ilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ ]

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6)  $\square$  8,11 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,77 (d, J: 1,83 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 4,95 Hz, 1H), 4,37 - 4,45 (m, 1H), 3,69 (ddd, J = 1,92, 4,17, 12,96 Hz, 1H), 3,52 (qd, J = 5,58, 10,92 Hz, 1H), 3,41 - 3,47 (m, 1H), 3,36 (td, J = 4,21, 13,00 Hz, 1H), 1,95 - 2,04 (m, 1H), 1,83 - 1,92 (m, 1H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  276,1143 encontrado 276,1144.

40 7-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2-hidroxietil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 6-fluoropiridin-3-ilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ ]

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  8,49 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,18 (dt, J = 2,66, 8,20 Hz, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,61 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,56, 8,61 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 4,72 (br. s., 1H), 4,23 - 4,46 (m, 1H), 3,63 - 3,76 (m, 1H), 3,49 - 3,58 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 1H), 3,33 - 3,38 (m, 1H), 1,94 - 2,04 (m, 1H), 1,78 - 1,93 (m, 1H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  276,1143 encontrado 276,1144.

- 5 7-(bifenil-2-il)-4-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = bifenil-2-ilo, R3 = R4 = H, A = -  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 333  $[\text{M} + \text{H}]^+$  @ t.r. 3,45 min.

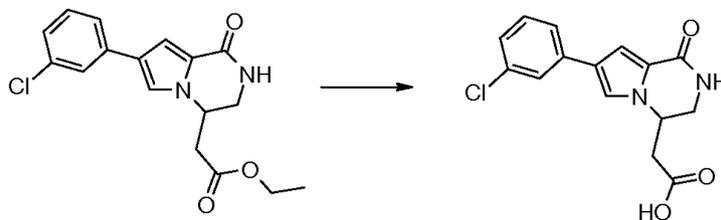
7-(bifenil-3-il)-4-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = bifenil-3-ilo, R3 = R4 = H, A = -  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH]

- 10 LCMS (HPLC Método 2): m/z 333  $[\text{M} + \text{H}]^+$  @ t.r. 3,48 min.

### Preparación H

Ácido [7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acético [(XI), R2 = 3-clorofenilo, R3 = H]

Etapas 13



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

- 20

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

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  305,0688 encontrado 305,0691.

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

- 25 Ácido [7-(bifenil-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acético [(XI), R2 = bifenil-2-ilo, R3 = H]

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  12,58 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,10, 7,69 Hz, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 5H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 6,72 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,40 - 4,47 (m, 1H), 3,62 (ddd, J = 1,77, 4,15, 12,88 Hz, 1H), 2,63 - 2,73 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1H)

LCMS (HPLC Método 2): m/z 347  $[\text{M} + \text{H}]^+$  @ t.r. 4,53 min.

- 30 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  347,1390 encontrado 347,1379.

Ácido [7-(bifenil-3-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acético [(XI), R2 = bifenil-3-ilo, R3 = H]

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  12,02 - 13,08 (m, 1H), 7,85 (t, J = 1,53 Hz, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 7,67 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 1,60, 7,29 Hz, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 4H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,16 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,57 - 4,70 (m, 1H), 3,72 (ddd, J = 1,89, 4,12, 13,03 Hz, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 2,76 - 2,92 (m, 2H).

- 35

LCMS (HPLC Método 2): m/z 347  $[\text{M} + \text{H}]^+$  @ t.r. 4,64 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  347,1390 encontrado 347,1373.

Ácido {1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]acético [(XI), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = H]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 355 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 4,74 min.

Ácido {1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il}acético [(XI), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = H]

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ 12,64 (br. s., 1H), 7,86 - 7,91 (m, 2H), 7,72 (br. s., 1H), 7,69 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 7,50 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 4,58 - 4,65 (m, 1H), 3,71 (td, J = 2,04, 11,13 Hz, 1H), 3,38 - 3,42 (m, 1H), 2,77 - 2,92 (m, 2H).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 339 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 4,61 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 339,0951 encontrado 339,0952.

10 Ácido {7-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il}acético [(XI), R2 = 2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = H]

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ 11,63 - 13,10 (br. s., 1H), 7,76 (br. s., 1H), 7,62 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 1,92, 8,88 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 4,65 - 4,72 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 2,66, 13,28 Hz, 1H), 2,77 - 2,86 (m, 2H)

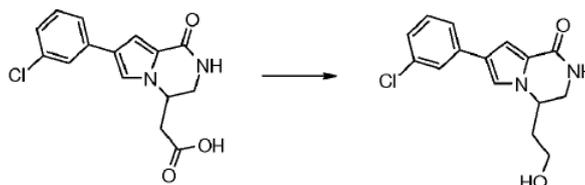
LCMS (HPLC Método 2): m/z 389 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 4,15 min.

15 HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 389,0511 encontrado 389,0513.

### Ejemplo 3

7-(3-clorofenil)-4-(2-hidroxiethyl)-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH]

Etapa 9



20 Unasoluciónde ácido [7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]acético (403 mg 1,32 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,687 ml, 3,96 mmol) y cloroformiato de etilo (0,187 ml, 1,98 mmol) en THF seco (10 ml), se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo obtenido se disolvió con EtOAc y se particionó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió con THF seco (10 ml) y se añadió NaBH<sub>4</sub> (147 mg 3,97 mmol). La mezcla se agitó 18 h a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: DCM/AcOEt/EtOH 6/3/1) rindió 300 mg (78% de rendimiento) del compuesto del título como espuma amarilla clara.

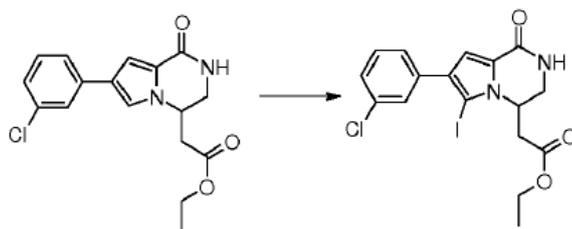
30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ 7,66 (t, J = 1,77 Hz, 2H), 7,61 (d, J: 1,83 Hz, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 0,98, 2,08, 7,93 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,69 - 4,75 (m, 1H), 4,30 - 4,41 (m, 1H), 3,69 (ddd, J = 1,77, 4,15, 13,00 Hz, 1H), 3,41 - 3,57 (m, 3H), 3,32 - 3,37 (m, 5H), 1,94 - 2,03 (m, 1H), 1,79 - 1,88 (m, 1H). LCMS (HPLC Método 2): m/z 291 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 4,82 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 291,0895 encontrado 291,0895.

### 35 Preparaciónl

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

Etapa 10



5 [7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo (280 mg, 0,84 mmol) se disolvió en DCM, se enfrió en un baño de hielo y se añadieron  $\text{CF}_3\text{COOAg}$  (186 mg, 0,84 mmol) y yodo (214 mg, 0,84 mmol). La reacción se calentó después a temperatura ambiente y se completó después de 1 h. Se filtró por papel, se evaporó y el crudo se purificó por cromatografía en sílice (eluyente: Hexano/AcOEt 3/2) para rendir 228 mg del producto deseado (59 % de rendimiento).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  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).

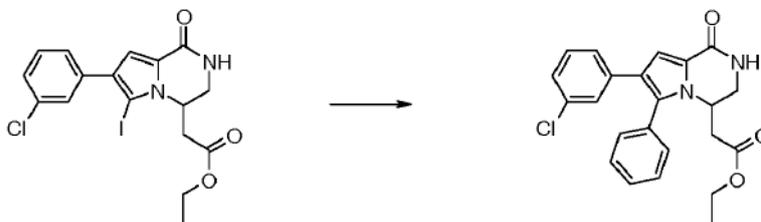
HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClIN}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  458,9967 encontrado 458,9963

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

#### Preparación J

15 [7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(X), R2 = 3-clorofenilo, R3 = fenilo]

#### Etapa 11



20 A una solución de [7-(3-clorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[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, bajo atmósfera de argón, se añadieron posteriormente 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). La mezcla se calentó a 100° durante 4 horas en un vial cerrado. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo se particionó entonces entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (EtOAc/Hex 3/2) condujo al compuesto deseado con 90% de rendimiento.

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,75 (d, J = 4,76 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), 7,05 - 7,11 (m, 3H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 3,82 - 3,96 (m, 2H), 2,69 - 2,78 (m, 1H), 2,25 - 2,36 (m, 1H), 1,05 (t, J: 7,14 Hz, 3H).

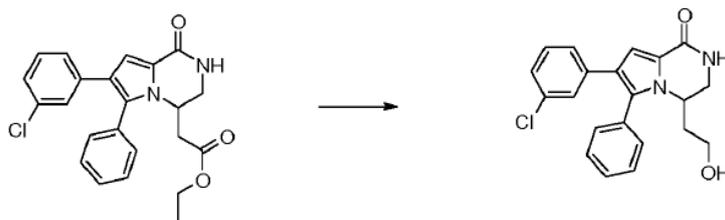
LCMS (HPLC Método 2): m/z 409  $[\text{M} + \text{H}]^+$  @ t.r. 6,80 min.

30 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClIN}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  409,1314 encontrado 409,1301

#### Ejemplo 4

7-(3-clorofenil)-4-(2-hidroxietil)-6-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ] (comp 2)

#### Etapa 12



5 [7-(3-clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo (155 mg, 0,38 mmol) se disolvió en THF seco bajo atmósfera de argón y se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (1,14 ml de una solución 1M). La reacción se completó en 30 min, se acidificó con HCl 2N y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se evaporaron para rendir el producto deseado como un sólido insoluble.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,72 (d, J = 4,70 Hz, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 3H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 3H), 4,41 (t, J = 4,94 Hz, 1H), 4,24 - 4,31 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 3,57, 13,18 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 4,67, 13,18 Hz, 1H), 3,02 - 3,24 (m, 2H), 1,73 - 1,81 (m, 1H), 1,41 - 1,49 (m, 1H).

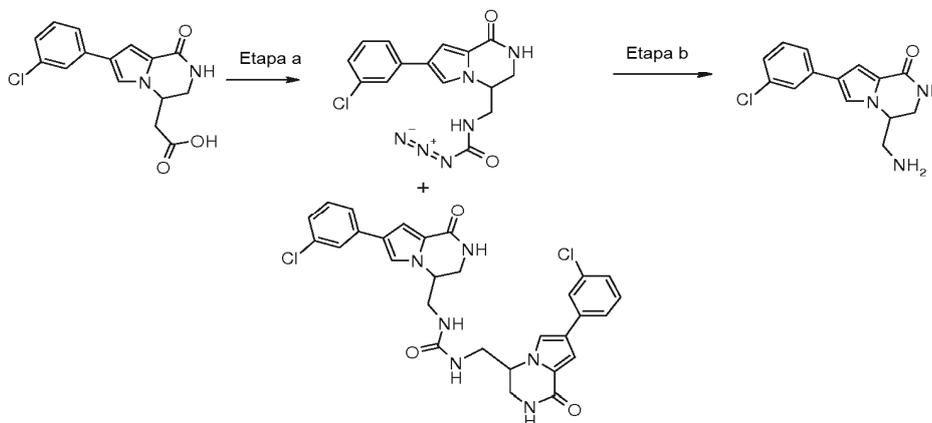
LCMS (HPLC Método 2): m/z 367  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 4,91 min.

10 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClH}_{19}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  367,1208 encontrado 367,1216.

#### Ejemplo 5

4-(aminometil)-7-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = R4 = H, A = - $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 3)

#### Etapa 14



15

#### Etapa a

Preparación de azida {[7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]metil}carbámica.

20 100 mg (0,328 mmol) de ácido [7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acético y  $\text{NaN}_3$  (664 mg, 0,98 mmol) se suspendieron en 10 ml de THF seco, se añadieron 108 mg de DPPA (0,394 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (DCM/EtOAc/EtOH 6/3/1) para rendir el compuesto deseado y un compuesto secundario.

Azida {[7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]metil}carbámica 71 mg (55%)

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  8,29 (t, J = 5,92 Hz, 2H), 7,63 - 7,71 (m, 4H), 7,54 - 7,59 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,87 Hz, 2H), 7,21 (ddd, J = 0,92, 2,04, 7,90 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 1,83 Hz, 2H), 4,26 - 4,40 (m, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,37 - 3,48 (m, 6H).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 345  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 5,32 min.

1,3-bis {[7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]metil}urea

37 mg (20%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,60 - 7,70 (m, 4H), 7,47 - 7,58 (m, 4H), 7,28 - 7,40 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 3H), 7,06 - 7,14 (m, 3H), 6,25 - 6,39 (m, 2H), 4,19 - 4,36 (m, 1H), 3,52 - 3,65 (m, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 6H).

LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$  577  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 5,72 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  577,1516 encontrado 577,1497.

- 5 Etapa b71 mg (0,206 mmol) de azida  $\{[7-(3\text{-clorofenil})-1\text{-oxo}-1,2,3,4\text{-tetrahidropirrol}o[1,2\text{-a}]p\text{irazin}-4\text{-il}]m\text{etil}\}$ carbámica se disolvieron en 10 ml de THF seco, se añadió NaOH 1N (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua, la capa orgánica se mezcló con HCl 2N (5 ml) durante 10 minutos y después se descartó; la solución acuosa se llevó a pH 10 con NaOH 23% (10 ml) y se particionó entre EtOAc (10 ml) y THF (10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron bajo presión reducida para rendir 50 mg del compuesto del título (89%) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,66 (t,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,35 (t,  $J = 7,87$  Hz, 1H), 7,20 (ddd,  $J = 0,98, 2,08, 7,93$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 4,04 - 4,15 (m, 1H), 3,57 - 3,66 (m, 1H), 3,50 (td,  $J = 4,20, 12,97$  Hz, 1H), 2,82 - 3,00 (m, 2H).

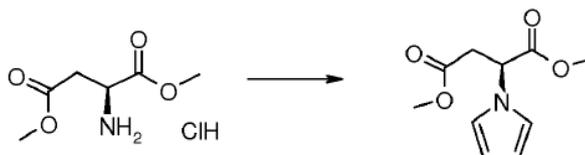
- 15 LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$  276  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 4,15 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  276,0898 encontrado 276,0886.

#### Preparación K

Dimetil (2S)-2-(1H-pirrol-1-il)butanodioato [(XVI), Alc = metilo, E =  $-\text{CH}_2\text{-CO-OMe}$ ]

Etapa 15



- 20 Se añadieron ácidoacético (2,5 ml) y acetatosódico (32,5 mmol, 2,6 g) a una solución de clorhidrato de dimetil L-aspartato (29,5 mmol, 5,830 g) en diclorometano (60 ml) y agua (30 ml). Se añadió tetrahidro-2,5-dimetoxifurano (29,5 mmol, 3,8 ml) a la mezcla resultante calentada a 80 °C. Tras 90 min la solución se enfrió y la capa acuosa se lavó con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: Hex/AcOEt:7/3) para rendir el compuesto deseado como un aceite viscoso incoloro (4,3 g, 68 % de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  6,81 (t,  $J = 2,11$  Hz, 2H), 6,00 (t,  $J = 2,11$  Hz, 2H), 5,25 (t,  $J = 7,33$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (dd,  $J = 7,51, 16,67$  Hz, 1H), 3,04 (dd,  $J = 7,14, 16,85$  Hz, 1H)

- 30 LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$  212  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 4,51 min

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  212,092 encontrado 212,0918

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un material de partida adecuado, se preparó el siguiente compuesto:

(2S)-2-(1H-pirrol-1-il)pentanodioato de dimetilo [(XVI), Alc = metilo, E =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CO-OMe}$ ]

- 35 (7,5 g, 65 % de rendimiento)

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  226,1074 encontrado 226,107

LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$  225  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 5,5 min

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  6,78 (t,  $J = 2,11$  Hz, 2H), 6,03 (t,  $J = 2,11$  Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,26 - 2,39 (m, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 2H), 1,94 - 2,12 (m, 1H)

- 40 Ácido (2S)-3-metil-2-(1H-pirrol-1-il)butanoico [(XVI), Alc = H, E =  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ] compuesto obtenido como un aceite viscoso incoloro (5,4 g, 75 % de rendimiento)

LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$  168  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 0,92 min

HRMS (ESI) calculado para  $C_9H_{14}NO_2$   $[M + H]^+$  168,01019 encontrado 168,1015.

(2S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(1H-pirrol-1-il)propanoato de metilo [(XVI), Alc = H, E = -CH<sub>2</sub>-Imidazol-4-ilo]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 220  $[M+H]^+$  @ t.r. 3,1 min

HRMS (ESI) calculado para  $C_{11}H_{13}N_3O_2$   $[M + H]^+$  220,1081 encontrado 220,1076

- 5 (2S)-3-[1-(dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-il]-2-(1H-pirrol-1-il)propanoato de metilo [(XVI), Alc = H, E = CH<sub>2</sub>-1-(dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-ilo]

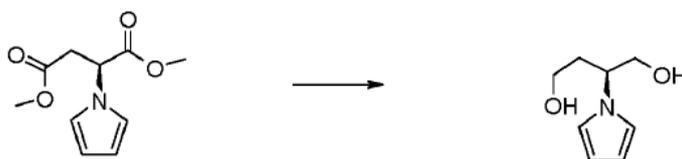
LCMS (HPLC Método 2): m/z 327  $[M+H]^+$  @ t.r. 5,34 min

HRMS (ESI) calculado para  $C_{13}H_{19}N_4O_4S$   $[M + H]^+$  327,1122 encontrado 327,1120

#### Preparación L

- 10 (2S)-2-(1H-pirrol-1-il)butano-1,4-diol [(XVII), E<sup>1</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH]

Etapa 16



- 15 En un balón de dos bocas enfriado con un baño de agua y bajo atmósfera de argón, se disolvió (2S)-2-(1H-pirrol-1-il)butanodioato de dimetilo (20,3 mmol, 4,3 g) en 50 ml de THF seco. Se añadió cuidadosamente LiAlH<sub>4</sub> (42 ml, 1 M en THF) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, se volvió a enfriar a 0°C y se acidificó con HCl 2M. Se añadieron agua y AcOEt a la reacción inactivada y la capa orgánica se extrajo con salmuera. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH:95/5) para rendir el producto como un aceite incoloro (2,0 g, 63 % de rendimiento).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 6,73 (t, J = 2,01 Hz, 2H), 5,95 (t, J = 2,01 Hz, 2H), 4,82 (t, J = 5,40 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,04 Hz, 1H), 4,01 - 4,12 (m, J = 4,76, 10,07 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 3,23 - 3,29 (m, J = 6,23, 10,81 Hz, 1H), 3,08 - 3,17 (m, 1H), 1,85 - 1,95 (m, 1H), 1,67 - 1,81 (m, 1H)

LCMS (HPLC Método 2): m/z 156  $[M+H]^+$  @ t.r. 2,26 min

HRMS (ESI) calculado para  $C_8H_{13}NO_2$   $[M + H]^+$  156,102 encontrado 156,1017

- 25 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un material de partida adecuado, se preparó el siguiente compuesto:

(2S)-2-(1H-pirrol-1-il)pentano-1,5-diol [(XVII), E<sup>1</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH]

(4,2 g, 73 % de rendimiento).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 6,74 (t, J = 2,11 Hz, 2H), 5,95 (t, J = 2,11 Hz, 2H), 4,80 (t, J = 5,40 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,22 Hz, 1H), 3,80 - 4,05 (m, 1H), 3,56 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 1,72 - 1,88 (m, 1H), 1,53 - 1,72 (m, 1H), 1,20 - 1,36 (m, 1H), 0,99 - 1,20 (m, 1H).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 169  $[M+H]^+$  @ t.r. 3,18 min

HRMS (ESI) calculado para  $C_9H_{15}NO_2$   $[M + H]^+$  170,1176 encontrado 171,1177

(2S)-3-metil-2-(1H-pirrol-1-il)butan-1-ol [(XVII), E<sup>1</sup> = -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 154  $[M+H]^+$  @ t.r. 4,01 min

- 35 HRMS (ESI) calculado para  $C_9H_{15}NO$   $[M + H]^+$  154,1227 encontrado 154,1225

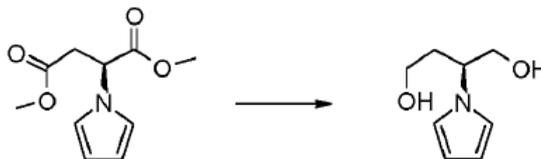
4-[(2S)-3-hidroxi-2-(1H-pirrol-1-il)propil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida [(XVII) E<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>-1-(dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-ilo]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 299  $[M+H]^+$  @ t.r. 4,54 min

HRMS (ESI) calculado para  $C_{12}H_{18}N_4O_3S$   $[M + H]^+$  299,1173 encontrado 299,1173

#### Preparación L<sup>1</sup>

(2S)-2-(1H-pirrol-1-il)butano-1,4-diol [(XVII),  $E^1 = -CH_2CH_2-OH$ ]



- 5 En un balón de dos bocas enfriado con un baño de agua y bajo atmósfera de argón, se disolvió (2S)-2-(1H-pirrol-1-il)butanodioato de dimetilo (19 mmol, 4,0 g) en 10 ml de THF seco. Se añadió a porciones  $LiBH_4$  (57 mmol, 1,14g) y la reacción se agitó durante 6 horas a  $0^\circ C$ . Cuando se completó la reacción, se inactivó con HCl 2M y acetato de etilo (30 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo 2 veces y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH:95/5) para rendir el producto como un aceite incoloro (2,8 g, 95 % de rendimiento, e.e.%=97,5).

$^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  6,73 (t,  $J = 2,01$  Hz, 2H), 5,95 (t,  $J = 2,01$  Hz, 2H), 4,82 (t,  $J = 5,40$  Hz, 1H), 4,44 (t,  $J = 5,04$  Hz, 1H), 4,01 - 4,12 (m,  $J = 4,76, 10,07$  Hz, 1H), 3,58 (t,  $J = 5,68$  Hz, 2H), 3,23 - 3,29 (m,  $J = 6,23, 10,81$  Hz, 1H), 3,08 - 3,17 (m, 1H), 1,85 - 1,95 (m, 1H), 1,67 - 1,81 (m, 1H)

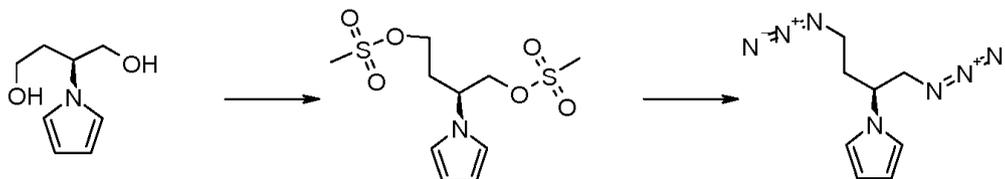
LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$ 156  $[M+H]^+$  @ t.r. 2,26 min

- 15 HRMS (ESI) calculado para  $C_3H_{13}NO_2$   $[M + H]^+$  156,102 encontrado 156,1017

#### Preparación M

1-[(2S)-1,4-diazidobutan-2-il]-1H-pirrol [(XIX),  $Y = N_3$ ,  $E^2 = -CH_2CH_2-N_3$ ]

Etapa17



- 20 Se disolvió (2S)-2-(1H-pirrol-1-il)butano-1,4-diol (2,0 g, 13 mmol) en 70 ml de THF seco en presencia de TEA (3,9 ml, 28,40 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. Se diluyó metanosulfonilcloruro (2,2 ml, 28,4 mmol) en 5 ml de THF seco y se añadió lentamente en la mezcla mediante un embudo de decantación. Se formó un precipitado blanco. Tras 10 min a  $0^\circ C$ , la reacción se calentó y se mantuvo a temperatura ambiente hasta completarse. Después se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera. Después se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida; el crudo resultante se empleó directamente en la etapa siguiente sin purificación o caracterización. El crudo conteniendo metanosulfonato de (2S)-4-[(metilsulfonil)oxi]-2-(1H-pirrol-1-il)butilo se diluyó con una mezcla de DMF seco (35 ml) y  $CH_3CN$  (40 ml) y reaccionó con azida sódica (5,00 g, 77,17 mmol) durante varias horas. Tras completarse la reacción, se enfrió y se procesó con agua y AcOEt. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron, filtraron y evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Hex/AcOEt: 8/2) para rendir un aceite incoloro (2,18 g, 80 % de rendimiento en dos etapas).

$^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  6,66 - 6,91 (m, 2H), 5,94 - 6,13 (m, 2H), 4,14 - 4,27 (m, 1H), 3,71 (dd,  $J = 8,70, 12,91$  Hz, 1H), 3,58 (dd,  $J = 4,40, 12,82$  Hz, 1H), 3,21 (td,  $J = 6,09, 12,36$  Hz, 1H), 2,99 (td,  $J = 7,46, 12,55$  Hz, 1H), 1,86 - 2,04 (m, 2H)

HRMS (ESI) calculado para  $C_3H_{11}N_7$   $[M + H]^+$  206,1149 encontrado 206,1143.

- 35 De acuerdo a la misma metodología, pero empleando un material de partida adecuado, se preparó el siguiente compuesto:

1-[(2S)-1,5-diazidopentan-2-il]-1H-pirrol [(XIX),  $Y = N_3$ ,  $E^2 = -CH_2CH_2CH_2-N_3$ ]

purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Hex/AcOEt: 8/2) para rendir un aceite incoloro (4,1 g, 88 % de rendimiento en dos etapas).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 6,84 (t, J = 2,01 Hz, 2H), 6,03 (t, J = 2,11 Hz, 2H), 4,07 - 4,19 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 8,79, 12,82 Hz, 1H), 3,54 (dd, J: 4,58, 12,82 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 6,87 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 7,69 Hz, 2H), 1,38 (dt, J = 7,23, 14,42 Hz, 1H), 1,22 (td, J = 7,07, 14,24 Hz, 1H)

LCMS (HPLC Método 2): m/z 220 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 6,53 min

HRMS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup> 220,1305 encontrado 220,1302.

1-[(28)-1-azido-3-metilbutan-2-il]-1H-pirrol [(XIX), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Hex/AcOEt: 8/2) para rendir un aceite incoloro (4,44 g, 82% de rendimiento en dos etapas).

LCMS (HPLC Método 5): m/z 179 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 3,86 min

4-[(28)-3-azido-2-(1H-pirrol-1-il)propil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida [(XIX), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>-1-(dimetilsulfamoi)-1H-imidazol-4-ilo]

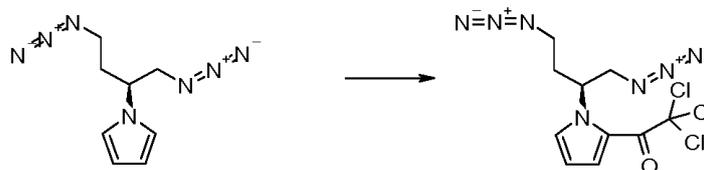
LCMS (HPLC Método 2): m/z 324 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 5,72 min

HRMS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 324,1237 encontrado 324,1232

#### Preparación N

2,2,2-tricloro-1-{1-[(2S)-1,4-diazidobutan-2-il]-1H-pirrol-2-il}etanona [(XX), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>]

#### Etapas 18



Una solución de cloruro de tricloroacetilo (1,3 ml, 11,8 mmol) en DCM seco (25 ml) se añadió cuidadosamente gota a gota en un balón de 250 ml conteniendo 1-[(2S)-1,4-diazidobutan-2-il]-1H-pirrol (2,18 g, 10,7 mmol) diluido con DCM seco (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta completar la reacción. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron posteriormente NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera. Tras el secado, filtración y evaporación, el residuo crudo se purificó en gel de sílice (eluyente: Hexano/AcOEt: 9/1) para rendir el producto esperado como un aceite claro (2,78 g, 74 % de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,77 (s, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 2,66, 4,30 Hz, 1H), 5,50 (br. s., 1H), 3,68 - 3,83 (m, 2H), 3,35 - 3,40 (m, 1H), 3,10 (ddd, J = 6,32, 8,06, 12,73 Hz, 1H), 2,03 - 2,19 (m, 2H)

HRMS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 371,9904 encontrado 371,9903

LCMS (HPLC Método 2): m/z 371 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 7,55 min.

De acuerdo el mismo método, pero empleando 1-[(2S)-1,5-diazidopentan-2-il]-1H-pirrol se preparó el compuesto siguiente:

2,2,2-tricloro-1-{1-[(2S)-1,5-diazidopentan-2-il]-1H-pirrol-2-il}etanona [(XX), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>]

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,76 (dd, J = 1,47, 2,38 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,19, 4,30 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 2,56, 4,40 Hz, 1H), 5,40 (br. s., 1H), 3,74 - 3,81 (m, 1H), 3,67 - 3,73 (m, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 1,44 (ddd, J: 6,87, 9,11, 13,69 Hz, 1H), 1,22 - 1,35 (m, 1H).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 363 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 7,57 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 386,0061 encontrado 386,0064

1-{1-[(2S)-1-azido-3-metilbutan-2-il]-1H-pirrol-2-il}-2,2,2-tricloroetanona [(XX), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup>: -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 345 [M+Na]<sup>+</sup> @ t.r. 7,77 min

HRMS (ESI) calculado para  $C_{11}H_{13}Cl_3N_4NaO$   $[M + Na]^+$  345.0047 encontrado 345,0061

4-((2S)-3-azido-2-[2-(tricloroacetil)-1H-pirrol-1-il]propil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida  
[(XX), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>-1-(dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-ilo]

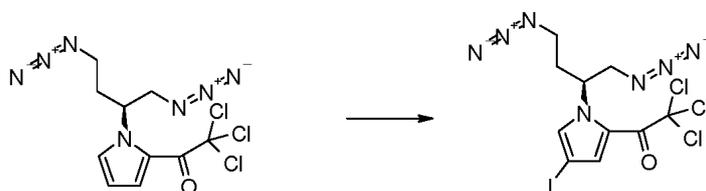
LCMS (HPLC Método 2): m/z 468  $[M+H]^+$  @ t.r. 6,81 min.

5 HRMS (ESI) calculado para  $C_{14}H_{16}Cl_3N_7O_3S$   $[M + H]^+$  468,0174 encontrado 468,0171

Preparación O

2,2,2-tricloro-1-{1-[(2S)-1,4-diazidobutan-2-il]-4-yodo-1H-pirrol-2-il}etanona [(XXI) Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>]

Etapa 19



- 10 Se disolvió 2,2,2-tricloro-1-{1-[(2S)-1,4-diazidobutan-2-il]-1H-pirrol-2-il}etanona (2,78 g, 7,9 mmol) en DCM seco (200 ml) en presencia de trifluoroacetato de plata (1,93g, 8,74 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió yodo (2,0 g 7,95 mmol) en porciones. Se formó una suspensión lechosa y la mezcla se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Como la reacción no fue completa, se añadió más trifluoroacetato de plata (0,44 g, 2,0 mmol) y yodo (0,37 g, 1,45 mmol). La suspensión se filtró por papel, el residuo se secó bajo presión reducida para rendir un crudo que, tras purificación mediante cromatografía en sílice (eluyente: Hex/DCM: 9/1 y después Hex/DCM:7/3) condujo al producto deseado como un aceite incoloro (1,78 g, 47 % de rendimiento).
- 15

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,96 (d, J = 1,28 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 5,47 (br. s., 1H), 3,75 (d, J = 6,41 Hz, 2H), 3,38 (td, J = 6,04,12,45 Hz, 1H), 2,97 - 3,19 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 1,98 - 2,10 (m, 1H)

LCMS (HPLC Método 2): m/z 475  $[M+H]^+$  @ t.r. 7,26

- 20 De acuerdo el mismo método, pero empleando 2,2,2-tricloro-1-{1-[(2S)-1,5-diazidopentan-2-il]-1H-pirrol-2-il}etanona, se preparó el compuesto siguiente:

2,2,2-tricloro-1-{1-[(2S)-1,5-diazidopentan-2-il]-4-yodo-1H-pirrol-2-il}etanona [(XXI), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>]

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,94 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 5,36 (br. s., 1H), 3,69 - 3,80 (m, 2H), 1,82 - 1,96 (m, 2H), 1,25 - 1,50 (m, 2H).

- 25 LCMS (HPLC Método 2): m/z 488  $[M+H]^+$  @ t.r. 8,02 min.

1-{1-[(2S)-1-azido-3-metilbutan-2-il]-4-yodo-1H-pirrol-2-il}-2,2-dicloroetanona [(XX), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 448  $[M+H]^+$  @ t.r. 8,3 min.

4-((2S)-3-azido-2-[4-yodo-2-(tricloroacetil)-1H-pirrol-1-il]propil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida  
[(XXI), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>-1-(dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-ilo]

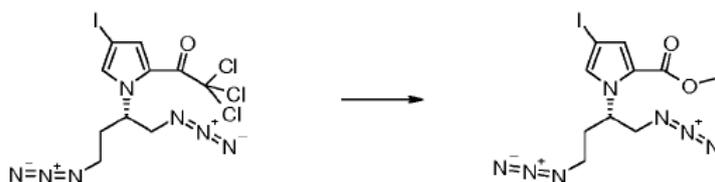
- 30 LCMS (HPLC Método 2): m/z 593  $[M+H]^+$  @ t.r. 7,34 min.

HRMS (ESI) calcdforC<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S  $[M + H]^+$  593,914 encontrado: 593,9137

Preparación P

1-[(2S)-1,4-diazidobutan-2-il]-4-yodo-1H-pirrole-2-carboxilato de metilo [(XXII), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>]

Etapa 20



2,2,2-tricloro-1-[(2S)-1,4-diazidobutan-2-il]-4-yodo-1H-pirrol-2-il)etanona (1,78 g, 3,7 mmol) se disolvió en MeOH seco y reaccionó con MeONa 0,5 M en THF (7,5 ml, 3,7 mmol). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 horas y se paró por adición de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Después se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de columna para rendir el producto como un aceite incoloro (1,4 g, rendimiento cuantitativo).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,30 (s, 1 H) 7,16 (d, J=1,3 Hz, 1 H) 5,16 (m, 1 H) 3,75 (d, J=6,41 Hz, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 1 H) 2,98 - 3,17 (m, 1 H) 1,99 - 2,14 (m, 2 H)

LCMS (HPLC Método W2): m/z 390 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 3,22 min

10 De acuerdo el mismo método, pero empleando 2,2,2-tricloro-1-[(2S)-1,5-diazidopentan-2-il]-4-yodo-1H-pirrol-2-il)etanona, se preparó el compuesto siguiente:

1-[(2S)-1,5-diazidopentan-2-il]-4-yodo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo [(XXII), Y = N<sub>3</sub>, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>]

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,59 (d, J: 1,83 Hz, 1H), 6,98 (d, J=1,83 Hz, 1H), 5,43 (br. s., 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 - 3,75 (m, 1H), 3,65 - 3,70 (m, 1H), 1,67 - 1,97 (m, 2H), 1,34 - 1,45 (m, 1H), 1,17 - 1,30 (m, 1H)

15 LCMS (HPLC Método 2): m/z 426 [M+Na]<sup>+</sup> @ t.r. 7,32

HRMS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>I<sub>1</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 426,0146 encontrado 426,0166

1-[(2S)-1-azido-3-metilbutan-2-il]-4-yodo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo [(XXI) Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,57 (s, 1H), 6,97 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 5,02 - 5,29 (m, 1H), 3,81 - 3,88 (m, 1H), 3,76 - 3,81 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,99 - 2,12 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 0,62 (d, J = 6,59 Hz, 3H)

20 LCMS (HPLC Método 2): m/z 362 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 7,48 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>I<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 363,0313 encontrado 363,0322

1-[(2S)-1-azido-3-[1-(dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-il]-4-yodo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo [(XXII), Y = N<sub>3</sub>, E<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>-1-(dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-ilo]

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 8,01 (d, J = 1,28 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,86 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 5,73 (br. s., 1H), 3,75 - 3,91 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,97 - 3,12 (m, 2H), 2,67 (s, 6H)

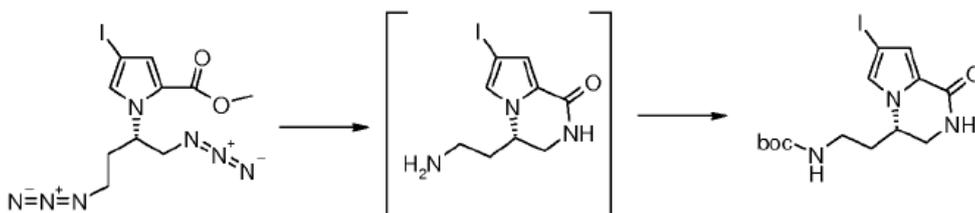
LCMS (HPLC Método 2): m/z 508 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 6,51 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>I<sub>1</sub>N<sub>7</sub>SO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 508,0259 encontrado 508,0266

#### Preparación Q

30 Terc-butil {2-[(4S)-7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato [(XXIII) A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Etapa 21 y Etapa 22



1-[(2S)-1,4-diazidobutan-2-il]-4-yodo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 3,86 mmol) reaccionó durante la noche a temperatura ambiente con trifetilfosfina (2,02 g, 7,71 mmol) en DCM seco (40 ml). Tras completarse la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida, y se añadió una mezcla 2:1/THF:agua (150 ml). Después de agitarse todo el día, siempre a temperatura ambiente, el producto se cicló completamente y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,2 g, 15,0 mmol). Al final de la reacción el producto se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se secaron y evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH: 9/0,1 y DCM/MeOH: 9/0,2) para rendir el producto deseado como un sólido blanco esponjoso (1,2 g, 76 % de rendimiento en tres etapas).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,69 (d, J = 3,11 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,92 (t, J = 5,22 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1,28 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 6,50 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 3,39, 12,91 Hz, 1H), 3,23 – 3,29 (m, 1H), 2,94 (q, J = 6,47 Hz, 2H), 1,65 – 1,89 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 4,6 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{NaO}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  428,0441; encontrado 428,0438

De acuerdo el mismo método, pero empleando 1-[(2S)-1,5-diazidopentan-2-il]-4-yodo-1H-pirrole-2-carboxilato de metilo, se prepararon los compuestos siguientes:

{3-[(4S)-7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]propil}carbamato de terc-butilo [(XXIII), A =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,67 (br. s., 1H), 7,19 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 6,83 (br. s., 1H), 6,69 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 4,24 (br. s., 1H), 3,55 – 3,61 (m, 1H), 3,25 (td, J = 4,03, 13,19 Hz, 1H), 2,83 – 3,01 (m, 2H), 1,56 – 1,78 (m, 2H), 1,20 – 1,46 (m, 11H). LCMS (HPLC Método 2): m/z 420  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 5,48 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  420,0779; encontrado 420,0763.

(4S)-7-yodo-4-(propan-2-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(XXIII), A =  $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 304  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 5,06 min

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  305,0146; encontrado 305,0144

4-[[[(4S)-7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]metil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida [(XXIII), A =  $\text{CH}_2-1-(\text{dimetilsulfamoil})-1\text{H-imidazol-4-ilo}$ ]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 450  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 4,78 min.

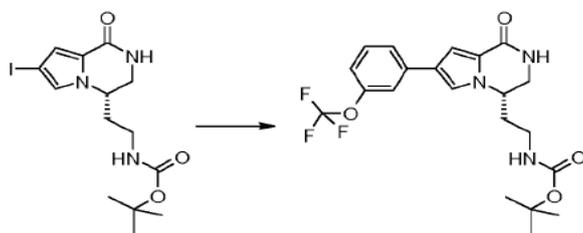
HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  450,0092; encontrado 450,0087

### Ejemplo 6

(2-[(4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)carbamato de terc-butilo

[(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

Etapa 23a



Carbonato de cesio (2,76 g, 8,46 mmol), ácido [3-(trifluorometoxi)fenil]borónico (0,755 g, 3,67 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladiocomplejado con diclorometano (0,115 g, 0,141 mmol) se añadieron a una disolución desgasificada de {2-[(4S)-7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de terc-butilo (1,144 g, 2,82 mmol) en 30 ml de 1,4-dioxano y 10 ml de agua, bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 70° durante 2 horas en un vial cerrado. La reacción se filtró mediante un lecho de celite y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo se particionó entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9/0.3) rindió el compuesto del título como sólido (0,904 g, 73%).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,69 (br. s., 2H), 7,63 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 5,59 Hz, 1H), 4,20 - 4,33 (m, J = 3,11 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 2,56, 13,19 Hz, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,00 (q, J = 6,59 Hz, 2H), 1,94 (qd, J = 6,87, 13,83 Hz, 1H), 1,76 - 1,87 (m, J: 6,73, 6,73, 13,64 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

5 LCMS (HPLC Método 2): m/z 462  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  @ t.r. 6,6 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  462,1611 encontrado 462,1594.

De acuerdo con el mismo método, se prepararon los compuestos siguientes:

(3-((4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]propil)carbamato de terc-butilo

[(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

10 La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (EtOAc/Hex 3/2) condujo al compuesto deseado con un 85 % de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,60 - 7,71 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,99 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,59 Hz, 1H), 6,72 - 6,92 (m, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 4,27, 13,18 Hz, 1H), 2,80 - 3,07 (m, 2H), 1,74 - 1,90 (m, 1H), 1,60 - 1,74 (m, 1H), 1,16 - 1,53 (m, 12H).

15 LCMS (HPLC Método 2): m/z 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 6,52 min

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  454,1948 encontrado 454,1954

(4S)-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona[(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 6,32 min.

20 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  339,1315; encontrado 339,1317

N,N-dimetil-4-(((4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]metil)-1H-imidazol-1-sulfonamida

[(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $\text{CH}_2-1$ -(dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-ilo]

LCMS (HPLC Método 2): m/z 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 5,87 min.

25 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  484,1261; encontrado 484,1259

De acuerdo con el mismo método, pero empleando ácido [3-clorofenilo] se preparó el compuesto siguiente:

{3-((4S)-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]propil)carbamato de terc-butilo

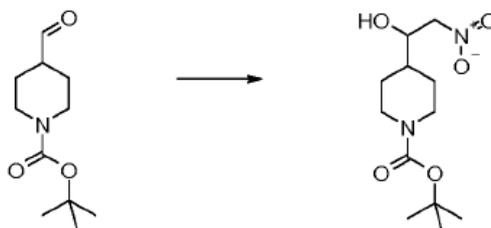
[(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,61 - 7,68 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J: 1,83 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 5,31 Hz, 1H), 4,17 - 4,29 (m, J: 6,50, 6,50 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 2,66, 13,10 Hz, 1H), 2,99 (td, J = 6,69, 13,00 Hz, 1H), 2,85 - 2,96 (m, 1H), 1,77 - 1,86 (m, 1H), 1,62 - 1,72 (m, 1H), 1,43 - 1,51 (m, 1H), 1,20 - 1,41 (m, 10H).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 6,23 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  404,1736 encontrado 404,1724.

#### Preparación R

35 4-(1-hidroxi-2-nitroetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [(XXV) A = terc-butil-4-piperidin-1-carboxilato]

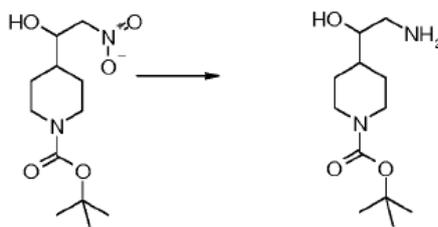


5 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 5,6 mmol) y nitrometano (0,61 mL, 11,2 mmol) se añadieron a una solución de THF (15 ml) y t-BuOH (15 ml) y le siguió a adición de K-OtBu (0,63 g, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se llevó a pH 6 usando HOAc, se diluyó con EtOAc (30 mL), y se extrajo con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a sequedad. El material crudo se purificó vía cristalización con éter dietílico y EtOAc, se obtuvieron 0,8g

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  5,38 (d, J = 6,35 Hz, 1H), 4,69 – 4,76 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 9,70, 12,39 Hz, 1H), 3,87 – 4,02 (m, 3H), 2,57 – 2,68 (m, 2H), 1,60 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,60 (m, 2H), 1,36 – 1,42 (m, 9H), 1,04 – 1,21 (m, 2H).

## 10 Preparación S

4-(2-amino-1-hidroxi)etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo [(XXVI) A = terc-butil-4-piperidin-1-carboxilato]



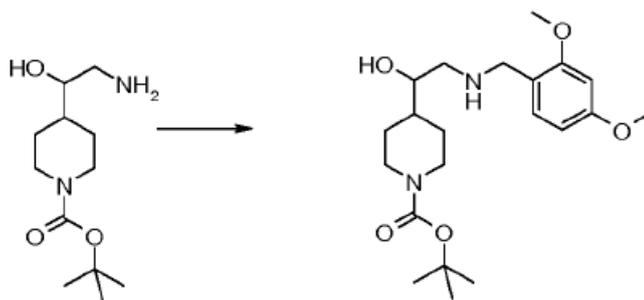
15 A una solución de 4-(1-hidroxi-2-nitroetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg 2,84 mmol), en MeOH (20 ml) se le añadió formiato amónico (693 mg 11,18 mmol) y Pd/C 10% (100 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se filtró por Celite, se lavó con MeOH y THF y se evaporó, para obtener el compuesto del título (554 mg 80% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  3,89 – 4,02 (m, 2H), 3,35 (br. s., 1H), 2,79 (dd, J = 3,11, 12,76 Hz, 0H), 2,56 – 2,65 (m, 3H), 1,69 (d, J = 13,06 Hz, 1H), 1,44 – 1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,11 (dd, J = 4,21, 12,39 Hz, 2H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

## 20 Preparación T

4-{2-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]-1-hidroxi}etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butil [(XXVIa) A = terc-butil-4-piperidin-1-carboxilato, pg = 2,4-dimetoxibenzilo]



25 Una solución de 4-(2-amino-1-hidroxi)etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,04 mmol), 2,4-dimetoxibenzaldehído (0,34 g, 2,04 mmol) y ácido acético (5 mL, 0,092 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Después se añadió cianoborohidruro sódico (0,378 g, 6,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. El disolvente se evaporó, el residuo se particionó entre EtOAc y agua, la capa orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , DCM/EtOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  7/2,5/0,5) y proporcionó el compuesto del título (0,40 g, 50%).

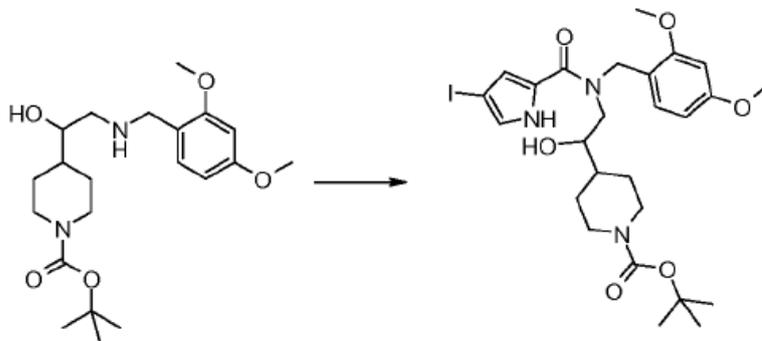
30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,16 (d, J = 8,18 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 2,38, 8,24 Hz, 1H), 4,48 – 4,60 (m, 1H), 3,83 – 4,06 (m, J = 8,42 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,56 – 3,68 (m, 2H), 2,61 (br. s., 2H), 2,37 – 2,47 (m, 1H), 1,59 – 1,72 (m, J = 12,69 Hz, 2H), 1,42 – 1,49 (m, J = 10,74 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,98 – 1,16 (m, 3H).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 395  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ t.r. 5,26 min.

35 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  395,2541; encontrado 395,2546

Preparación U

4-(2-((2,4-dimetoxibenzil)[(4-yodo-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [(XXVIII) A = terc-butil-4-piperidin-1-carboxilato, pg = 2,4-dimetoxibenzilo]



5 4-{2-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]-1-hidroxi-etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,4 g, 1,01 mmol) se añadió a una solución de 1-(4-acetil-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloroetanol (0,336 mg, 1,01 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (DIPEA) (0,9 mL, 5 mmol) en dioxano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 6 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, DCM/EtOAc 6/4) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (115 mg, 20% de rendimiento).

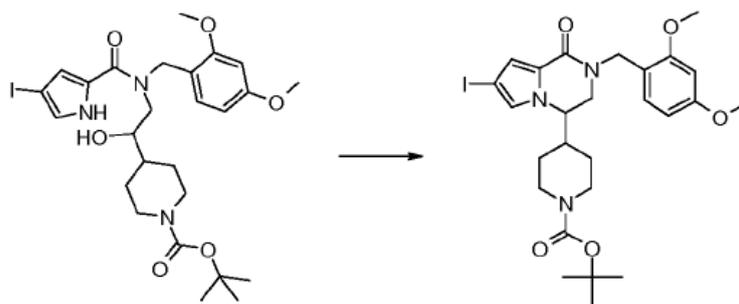
10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 11,76 (br. s., 1H), 7,00 (dd, J = 1,28, 2,93 Hz, 1H), 6,93 (br. s., 1H), 6,60 (br. s., 1H), 6,50 (br. s., 1H), 6,17 (br. s., 1H), 4,84 (br. s., 1H), 4,73 (d, J = 16,48 Hz, 1H), 3,87 – 4,01 (m, 1H), 3,77 – 3,80 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,55 – 3,67 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,54 – 2,64 (m, 1H), 1,62 (br. s., 1H), 1,41 – 1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97 – 1,21 (m, 2H)

LCMS (HPLC Método 4): m/z 614 [M+H]<sup>+</sup> @ t.r. 3,33 min.

15 Preparación U<sup>1</sup>

4-[2-(2,4-dimetoxibenzil)-7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [(XXIX) A = terc-butil-4-piperidin-1-carboxilato, pg = 2,4-dimetoxibenzilo]

Etapas 28



20 Se disolvió 4-(2-((2,4-dimetoxibenzil)[(4-yodo-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 0,86 mmol) en 70 ml de DCM seco en presencia de TEA (0,7 ml, 5,18 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente a la mezcla metanosulfonilcloruro (0,2 ml, 2,59 mmol). Tras 10 min a 0°C, la reacción se calentó y se mantuvo a temperatura ambiente hasta completarse. Después, se añadió aguay EtOAc y la capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera. Después se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida; el crudo resultante se empleó directamente en la etapa siguiente sin purificación o caracterización. El

25 crudo conteniendo 4-(2-((2,4-dimetoxibenzil)[(4-yodo-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1-[(metilsulfonil)oxy]etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se diluyó con DCM seco (20 ml) y reaccionó con diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano (DBU) (0,2 ml, 1,45 mmol) durante la noche. Tras completar la reacción, se procesó con aguay AcOEt. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: Hex/ACOEt: 7/3) para rendir un aceite incoloro (250 mg, 49 % de rendimiento).

30

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,14 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,38, 8,43 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,29 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,29 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 4,12 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 15,75 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,72-3,74 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 4,12,

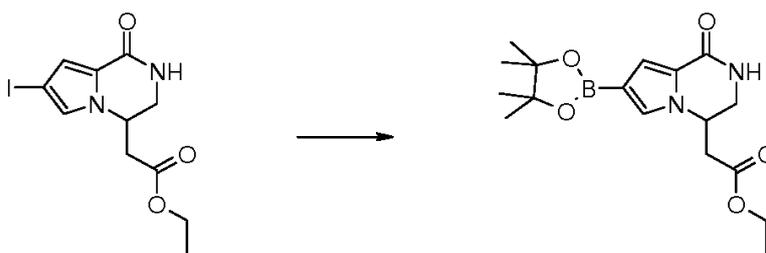
13,65Hz, 1H), 3,37 (d,  $J = 13,65$  Hz, 1H), 2,08 - 2,46 (m, 3H), 1,47 (br. s., 1H), 1,36 (s, 9H), 1,02 (dq,  $J = 4,30, 12,49$  Hz, 1H), 0,78 - 0,95 (m, 3H). LCMS (HPLC Método 2):  $m/z$  596  $[M+H]^+$  @ t.r. 7,10 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{26}H_{35}N_3O_5$   $[M + H]^+$  596,1616; encontrado 596,11617

#### Preparación V

- 5 [1-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetato de etilo [(VIII), Z', Z'' = -C(Me)<sub>2</sub>-C(Me)<sub>2</sub>-]

Etape 7



- 10 (7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)acetato de etilo (200 mg, 0,57 mmol) reaccionó con bis(pinacolato)diboro (729 mg, 2,8 mmol) en presencia de acetato potásico (170 mg, 1,7 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejado con diclorometano (28 mg, 0,034 mmol) en DMF seco (18 ml) durante 3 horas a 70 °C. El crudo se procesó con aguay AcOEt, se filtró, se evaporó y finalmente se purificó en gel de sílice (eluyente: AcOEt/Hex 9/1) para rendir el compuesto deseado como un aceite claro al 40 % de rendimiento.

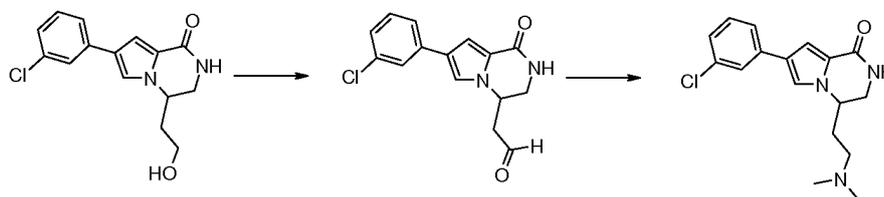
- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,67 (d,  $J = 2,32$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 1,46$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 1,59$  Hz, 1H), 4,59 - 4,70 (m, 1H), 4,04 - 4,14 (m, 2H), 3,63 (ddd,  $J = 1,65, 4,18, 12,97$  Hz, 1H), 3,34-3,39 (m, 1H), 2,83 (d,  $J = 7,20$  Hz, 2H), 1,24 (s, 12H), 1,13 - 1,19 (m, 3H).

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

HRMS (ESI) calculado para  $C_{17}H_{25}BN_2O_5$   $[M + H]^+$  348,1966; encontrado 348,1953

#### Ejemplo 7

- 20 7-(3-Clorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R<sub>2</sub> = 3-clorofenilo, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R<sub>1</sub>, R' = R<sub>1</sub> = Me] (comp 4)



- 30 Se disolvió 7-(3-Clorofenil)-4-(2-hidroxietil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (290 mg, 1 mmol) en acetato de etilo (25 mL) y se añadió ácido o-yodooxibenzoico (IBX) (837 mg, 3 mmol). Se calentó la suspensión resultante a 80° C durante 3 h. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se concentró bajo vacío. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción y se eliminaron los volátiles bajo vacío, el crudo de aldehído se utilizó para la siguiente reacción.

- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 9,73 (t,  $J = 1,10$  Hz, 1H), 7,71 - 7,73 (m,  $J = 1,22$  Hz, 1H), 7,64 (t,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,10 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 4,77 (quin,  $J = 5,55$  Hz, 1H), 3,68 (ddd,  $J = 2,38, 4,09, 13,18$  Hz, 1H), 3,04 - 3,09 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  289  $[M+H]^+$  t.r. 5,20 min.

Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (146 mg, 0,693 mmol) y dimetilamina (10 mL, 0,208 mmol) al aldehído (50 mg, 0,173 mmol) disuelto en THF (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 8/2/0,2) para proporcionar 40 mg (72%) el compuesto del título.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,6 (t, *J* = 1,83 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,55 – 7,59 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 0,92, 2,14, 7,93 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,22 – 4,38 (m, *J* = 6,84, 6,84 Hz, 1H), 3,66 (ddd, *J* = 1,89, 4,24, 13,03 Hz, 1H), 3,34 – 3,39 (m, 2H), 2,28 (t, *J* = 7,02 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,00 (qd, *J* = 6,63, 13,56 Hz, 1H), 1,79 – 1,90 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 318 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,37 min.

- 10 HRMS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 318,1368 encontrado 318,1375.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando 4-amino-N-metilpiperidina, se preparó el siguiente compuesto:

7-(3-Clorofenil)-4-[2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R<sub>2</sub> = 3-clorofenilo, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R<sub>1</sub>, R' = H, R<sub>1</sub> = 1-metilpiperidin-4-il] (comp 5)(30 mg, 45%)

- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,66 (t, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,53 – 7,57 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 0,98, 2,08, 7,93 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,17 – 4,36 (m, *J* = 4,33, 4,33 Hz, 1H), 3,65 (ddd, *J* = 2,08, 4,30, 13,03 Hz, 1H), 3,33 – 3,39 (m, 1H), 2,29 – 2,35 (m, 10H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (qd, *J* = 6,70, 13,47 Hz, 1H), 1,86 (qd, *J* = 7,11, 14,07 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 387 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,51 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 387,1946 encontrado 387,1949.

- 20 De acuerdo con el mismo método, pero empleando N-metilpiperazina, se preparó el siguiente compuesto:

7-(3-Clorofenil)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R<sub>2</sub> = 3-clorofenilo, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R<sub>1</sub>, R' = H, R<sub>1</sub> = 4-metilpiperazin-1-il] (comp 6)(35 mg, 54%)

- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,67 (br.s., 1H), 7,65 (t, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,53 – 7,57 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 0,98, 2,08, 7,93 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,28 – 4,42 (m, 1H), 3,63 – 3,72 (m, 1H), 2,63 – 2,76 (m, 2H), 2,54 – 2,63 (m, 2H), 2,26 – 2,40 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (qd, *J* = 6,76, 13,66 Hz, 1H), 1,68 – 1,91 (m, 5H), 1,17 – 1,33 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 387 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,44 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 373,1790 encontrado 373,1788.

- 30 De acuerdo con el mismo método, pero empleando (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino, se prepararon los siguientes compuestos:

(4R)-7-(3-Clorofenil)-4-(2-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino)etil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R<sub>2</sub> = 3-clorofenilo, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R<sub>1</sub>, R' = H, R<sub>1</sub> = (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 7)

- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,55 (br.s., 1H), 8,13 (br.s., 1H), 7,82 (d, *J* = 3,91 Hz, 1H), 7,63 – 7,69 (m, 2H), 7,55 – 7,59 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 0,98, 2,07, 7,93 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 4,42 – 4,53 (m, 1H), 3,71 – 3,85 (m, 1H), 3,17 – 2,83 (m, 11H), 2,76 (s, 3H), 2,32 – 2,44 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,58 – 1,75 (m, 8H), 0,95 – 1,22 (m, 4H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 498 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,99 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 498,2994 encontrado 498,2991.

- 40 (4S)-7-(3-Clorofenil)-4-(2-[(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino)etil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R<sub>2</sub> = 3-clorofenilo, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R<sub>1</sub>, R' = H, R<sub>1</sub> = (1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] (comp 8)

- 45 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,56 (br.s., 1H), 8,14 (br.s., 1H), 7,82 (d, *J* = 4,15 Hz, 1H), 7,64 – 7,68 (m, 2H), 7,57 (qd, *J* = 0,91, 7,77 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 0,98, 2,11, 8,03 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,42 – 4,49 (m, 1H), 3,76 (br.s., 1H), 2,78 – 3,11 (m, 11H), 2,72 (br.s., 3H), 2,32 – 2,44 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,58 – 1,75 (m, 8H), 0,95 – 1,22 (m, 4H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 498 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,1 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 498,2994 encontrado 498,2977.

7-(bifenil-3-il)-4-{2-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]etil}-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = bifenil-3-ilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R1, R', R1 = (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il] (comp 9)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,87 (s, 1H), 7,71 – 7,76 (m, 2H), 7,61 – 7,67 (m, 2H), 7,59 (td, J = 1,57, 7,11 Hz, 1H), 7,41 – 7,53 (m, 4H), 7,35 – 7,40 (m, 1H), 7,14 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 4,66 – 4,75 (m, 1H), 4,29 – 4,39 (m, 1H diast A), 4,14 – 4,25 (m, 1H, diast B), 3,67 (br.s., 1H), 2,67 (td, J = 1,83, 3,66 Hz, 2H), 2,35 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 402 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,93 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 402,2176 encontrado 402,2165.

7-(bifenil-2-il)-4-{2-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]etil}-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = bifenil-2-ilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R1, R', R1 = (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il] (comp 10)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,54 (br.s., 1H), 7,47 – 7,51 (m, 1H), 7,27 – 7,41 (m, 5H), 7,17 – 7,26 (m, 3H), 6,56 (d, J = 1,71 Hz, 1H), diast A), 6,54 (d, J = 1,71 Hz, 1H, diast B), 6,38 (d, J = 1,83 Hz, 1H, diast A), 6,37 (d, J = 1,71 Hz, 1H, diast B), 4,67 (d, J = 0,49 Hz, 1H), 4,10 – 4,22 (m, 2H), 3,51 – 3,62 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,24 – 2,40 (m, 2H), 1,90 – 2,02 (m, 1H), 1,72 (q, J = 6,63 Hz, 2H), 1,48 – 1,58 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 402 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,71 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 402,2176 encontrado 402,2172.

7-(bifenil-3-il)-4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etil}-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = bifenil-3-ilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R1, R' = H, R1 = 1-metilpiperidin-4-il)amino] (comp 11)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,85 (t, J = 1,46 Hz, 1H), 7,70 – 7,76 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,83 Hz, 2H), 7,57 (td, J = 1,71, 7,08 Hz, 1H), 7,41 – 7,51 (m, 4H), 7,35 – 7,40 (m, 1H), 7,13 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,33 – 4,43 (m, 1H), 3,64 – 3,74 (m, 1H), 2,62 – 2,73 (m, 3H), 2,54 – 2,60 (m, 2H), 2,26 – 2,35 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,92 – 2,04 (m, 1H), 1,80 – 1,89 (m, 3H), 1,68 – 1,80 (m, 3H), 1,57 – 1,68 (m, J = 18,80 Hz, 1H), 1,17 – 1,31 (m, J = 8,91, 8,91 Hz, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 429 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,78 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 429,2649 encontrado 429,2645.

7-(bifenil-2-il)-4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etil}-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = bifenil-2-ilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R1, R' = H, R1 = 1-metilpiperidin-4-il)amino] (comp 12)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,52 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 7,45 – 7,51 (m, 1H), 7,26 – 7,38 (m, 4H), 7,18 – 7,25 (m, 3H), 6,60 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,13 – 4,25 (m, 1H), 3,57 (ddd, J = 1,65, 4,24, 12,91 Hz, 1H), 3,21 (td, J = 3,81, 13,00 Hz, 1H), 2,62 – 2,75 (m, 2H), 2,42 (td, J = 6,23, 12,21 Hz, 1H), 2,27 – 2,36 (m, J = 1,95, 3,91 Hz, 1H), 2,17 – 2,27 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,86 (dt, J = 2,62, 11,44 Hz, 2H), 1,58 – 1,79 (m, 5H), 1,12 – 1,26 (m, 3H).

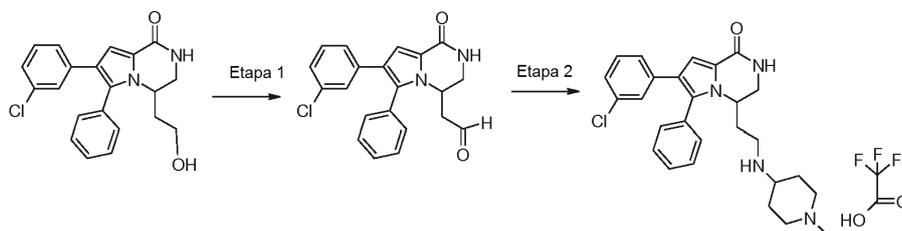
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 429 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,55 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 429,2649 encontrado 429,2649.

### 35 Ejemplo 8

7-(3-Clorofenil)-4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etil}-6-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR'R1, R' = H, R1 = 1-metilpiperidin-4-il)amino] (comp 13)

Conv. A



Etapa 1, preparación de [7-(3-Clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetaldehído. Se puso a reflujo 7-(3-clorofenil)-4-(2-hidroxietil)-6-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (215 mg, 0,68 mmol) en acetato de etilo (5 mL) en presencia de IBX (493 mg, 2,0 mmol) hasta completar la reacción. Se añadió agua, se filtró el precipitado y se secó, filtró y evaporó la fase orgánica para dar el producto como una mezcla de acetales y hemiacetales que se sometieron directamente al siguiente paso sin caracterización.

Etapa 2, se hizo reaccionar 7-(3-Clorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]acetaldehído (50 mg, 0,14 mmol) con 1-metilpiperidin-4-amina (11,65 mg, 0,17 mmol) en presencia de triacetoxiborohidruro sódico (72,8 mg, 0,34 mmol) en MeOH y unas pocas gotas de ácido acético glacial a 60 °C durante unas pocas horas. Cuando se completó la reacción, se trató con agua y acetato de etilo. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el crudo mediante HPLC/MS método preparativo 2 para dar el compuesto deseado como una mezcla de enantiómeros.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  9,62 (br.s., 1H), 8,56 (br.s., 2H), 7,80 (d,  $J = 5,00$  Hz, 1H), 7,50 – 7,56 (m, 3H), 7,38 – 7,45 (m, 2H), 7,15 – 7,24 (m, 2H), 7,05 – 7,11 (m, 3H), 4,25 – 4,36 (m, 1H), 3,86 – 3,96 (m, 1H), 3,43 – 3,51 (m,  $J = 12,45$  Hz, 1H), 3,09 (br.s., 1H), 2,83 – 2,97 (m,  $J = 11,23$  Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 4H), 2,02 – 1,72 (m, 4H), 1,50 – 1,65 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 463  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,87 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  463,2259 encontrado 463,2260.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando N,N-dimetilamina-1,2-diamina, se preparó el siguiente compuesto.

7-(3-Clorofenil)-4-(2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]etil)-6-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}1$ , R' = H, R1 = 2-(dimetilamino)etilamino] (comp 14)

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  9,71 (br.s., 1H), 8,58 (d,  $J = 7,14$  Hz, 2H), 7,85 (d,  $J = 4,67$  Hz, 1H), 7,47 – 7,58 (m, 3H), 7,38 – 7,44 (m, 2H), 6,91 – 7,13 (m, 3H), 4,33 (d,  $J = 3,57$  Hz, 1H), 3,90 (dd,  $J = 3,84, 13,45$  Hz, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 4H), 2,72 – 2,86 (m, 6H), 1,84 – 1,97 (m, 2H), 1,68 – 1,84 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 437  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,53 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  437,2103 encontrado 437,2096.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando *terc*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, se preparó el siguiente compuesto.

(4S)-7-(3-Clorofenil)-6-fenil-4-[2-[(3S)-piperidin-3-ilamino]etil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona diclorhidrato [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}1$ , R' = H, R1 = -(3S)-piperidin-3-ilamino] (comp 15)

Aislado mediante HPLC/MS método preparativo 2

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  8,82 – 9,04 (m,  $J = 11,53$  Hz, 1H), 8,48 – 8,73 (m, 2H), 7,83 (dd,  $J = 4,67, 9,06$  Hz, 1H), 7,50 – 7,56 (m, 2H), 7,35 – 7,44 (m,  $J = 4,12$  Hz, 2H), 7,13 – 7,25 (m, 2H), 7,04 – 7,11 (m, 2H), 4,21 – 4,40 (m,  $J = 3,84$  Hz, 1H), 3,82 – 3,95 (m,  $J = 11,53$  Hz, 1H), 3,20 – 3,28 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,65 – 2,84 (m, 3H), 2,45 – 2,60 (m, 4H), 1,67 – 1,97 (m, 2H), 1,53 (q,  $J = 12,26$  Hz, 1H), 1,29 – 1,41 (m, 1H).

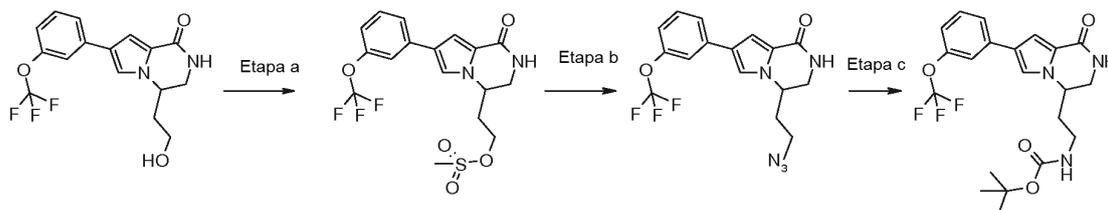
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,4 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,2103 encontrado 449,2103.

### Ejemplo 9

*Terc*-butil (2-{1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

Conv. b



Etapa a. Se añadieron cloruro de mesilo (58  $\mu$ L, 0,748 mmol) y TEA (200  $\mu$ L, 1,48 mmol) a una solución de 4-(2-hidroxi-etil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1(2H)-ona (128 mg, 0,37 mmol) en DCM (10 mL). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente, después de 1 h se particionó la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. Se trituró el crudo con éter dietílico y se filtró para dar 2-{1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il}etil metanosulfonato como un sólido 150 mg (97%).

5

LCMS (Método 3 HPLC): m/z 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,75 min.

De acuerdo con el mismo método, se prepararon los siguientes compuestos:

2-{1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il}etil metanosulfonato

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\square\square$  7,92 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 7,54 – 7,60 (m, 1H), 7,47 – 7,53 (m, 1H), 7,19 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 4,39 – 4,47 (m, 1H), 4,28 – 4,36 (m, 1H), 4,23 (ddd,  $J = 5,49, 7,51, 10,62$  Hz, 1H), 3,67 – 3,76 (m, 1H), 3,40 (td,  $J = 4,05, 13,32$  Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,23 – 2,29 (m, 1H), 2,13 – 2,22 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,77 min.

15 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  403,0934 encontrado 429,0942.

2-[7-(5-Cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil metanosulfonato

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\square\square$  7,78 – 7,81 (m, 1H), 7,77 (d,  $J = 3,48$  Hz, 1H), 7,57 – 7,64 (m, 1H), 7,21 – 7,31 (m, 2H), 7,13 – 7,17 (m, 1H), 4,48 (dq,  $J = 7,05, 3,51$  Hz, 1H), 4,26 – 4,36 (m, 1H), 4,21 (dq,  $J = 7,46, 5,27$  Hz, 1H), 3,69 – 3,77 (m, 1H), 3,19 – 3,23 (m, 3H), 2,11 – 2,25 (m, 2H).

20 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,77 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  387,0576 encontrado 387,0581.

Etapa b. Se hicieron reaccionar 2-{1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il}etil metanosulfonato (150 mg, 0,36 mmol) con azida sódica (60 mg, 0,924 mmol) en acetonitrilo/DMF 10 mL/2 mL a 80  $^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Se trató la reacción con agua, solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó. Se disolvió el crudo con éter dietílico y después de un tiempo, se formó un precipitado sólido, el cual se filtró para dar 104 mg (80%) de 4-(2-azidoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona.

25

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\square\square$  7,72 (d,  $J = 1,95$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 7,64 (td,  $J = 1,10, 8,06$  Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (t,  $J = 7,99$  Hz, 1H), 7,03 – 7,18 (m, 2H), 4,35 (tt,  $J = 4,44, 6,67$  Hz, 1H), 3,62 – 3,72 (m, 1H), 3,45 – 3,54 (m, 1H), 3,35 – 3,45 (m, 2H), 2,04 – 2,16 (m, 1H), 1,92 – 2,03 (m,  $J = 7,05, 7,05, 7,05, 7,05$  Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 6,44 min.

Trabajando de acuerdo con el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

4-(2-azidoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona

35  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\square\square$  7,81 (dd,  $J = 6,78, 2,38$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 3,30$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J = 1,74$  Hz, 1H), 7,22 – 7,31 (m, 2H), 7,09 – 7,18 (m, 1H), 4,41 (tt,  $J = 7,03, 3,69$  Hz, 1H), 3,66 – 3,74 (m, 1H), 3,44 – 3,52 (m, 1H), 1,92 – 2,12 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 334  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,36 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClFN}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,0866 encontrado 334,0865.

4-(2-azidoetil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona

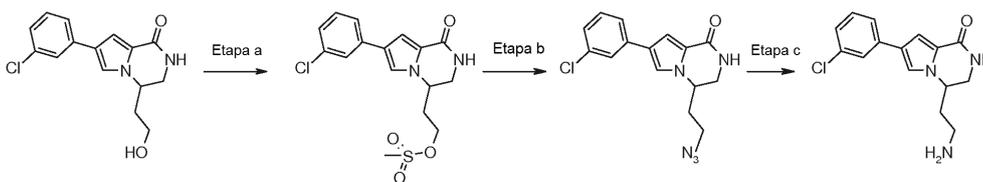
40  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\square\square$  8,50 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1H), 8,19 (dt,  $J = 2,56, 8,15$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 7,36 – 7,43 (m, 1H), 7,11 – 7,17 (m, 2H), 4,25 – 4,43 (m, 1H), 3,68 (ddd,  $J = 1,47, 3,94, 13,10$  Hz, 1H), 3,51 (td,  $J = 6,66, 12,87$  Hz, 1H), 3,35 – 3,45 (m, 2H), 2,88 (dd,  $J = 6,87, 11,81$  Hz, 1H), 2,04 – 2,14 (m, 1H), 1,89 – 2,03 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 301  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 3,99 min.

45 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClFN}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  301,1208 encontrado 334,1213.

Etapa c. Se añadieron  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (65 mg, 1,299 mmol), polvo de zinc (80 mg, 1,299 mmol) y di-t-butil dicarbonato (100 mg, 0,461 mmol) a una solución de 4-(2-azidoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona

- (97 mg, 0,307 mmol) en etanol 10 mL. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 4 horas, la mezcla fría se filtró a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el material crudo mediante cromatografía flash eluyendo con DCM/AcOEt/EtOH 8/2/0,1 para rendir el producto deseado (2-{1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *terc*-butilo 84 mg (62%) como un sólido blanco.
- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,66 – 7,73 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,59 – 7,65 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 – 7,48 (m, 1H), 7,13 (td, *J* = 1,04, 8,18 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 5,00 Hz, 1H), 4,17 – 4,34 (m, *J* = 3,48, 3,48 Hz, 1H), 3,62 – 3,73 (m, 1H), 2,92 – 3,07 (m, 2H), 1,84 (td, *J* = 6,84, 13,67 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H)
- 10 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 440 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,62 min.
- Trabajando de acuerdo con el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:
- {2-[7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]
- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,62 – 7,71 (m, 3H), 7,53 – 7,58 (m, *J* = 6,84 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 1,65, 7,51 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 5,80 Hz, 1H), 4,21 – 4,30 (m, 1H), 3,60 – 3,73 (m, 1H), 2,91 – 3,05 (m, 2H), 1,72 – 2,00 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).
- LCMS (Método 2 HPLC): m/z 390 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,11 min.
- {2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,76 (dd, *J* = 2,38, 6,78 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20 – 7,29 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,94 (br.s., 1H), 4,30 (br.s., 1H), 3,66 (dd, *J* = 3,02, 13,10 Hz, 1H), 2,93 – 2,99 (m, 2H), 1,85 – 1,93 (m, 1H), 1,75 – 1,84 (m, 1H), 1,33 – 1,38 (m, 9H).
- LCMS (Método 2 HPLC): m/z 430 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,50 min.
- HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 430,1304 encontrado 430,1305.
- 25 (2-{1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,84 – 7,95 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 7,53 – 7,60 (m, 1H), 7,46 – 7,52 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 5,77 Hz, 1H), 4,22 – 4,32 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 3,02, 13,10 Hz, 1H), 3,01 (q, *J* = 6,59 Hz, 2H), 1,90 – 1,97 (m, 1H), 1,84 (td, *J* = 6,75, 13,42 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).
- 30 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 446 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,47 min.
- HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 446,1662 encontrado 446,1652.
- {2-[7-(2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 2-fluoropiridin-4-ilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]
- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,12 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 6,98 (br.s., 1H), 4,30 (br.s., 1H), 3,68 (dd, *J* = 2,56, 12,82 Hz, 1H), 2,96 – 3,04 (m, 2H), 1,80 – 2,00 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 2,20 Hz, 9H).
- LCMS (Método 2 HPLC): m/z 375 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,27 min.
- HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 375,1827 encontrado 375,1835.
- Ejemplo 10
- 40 4-(2-aminoetil)-7-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 16)
- Conv. b



Etapa a. Se añadieron cloruro de mesilo (58 μL, 0,748 mmol) y TEA (200 μL, 1,48 mmol) a una solución de 4-(2-hidroxi-etil)-7-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (128 mg, 0,44 mmol) en DCM (10 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente, después de una 1 h se particionó la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. Se trituró el crudo con éter dietílico y se filtró para dar 2-[1-oxo-7-(3-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil metanosulfonato como un sólido 157 mg (97%).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 369 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,74 min.

Etapa b. Se hizo reaccionar 2-[1-oxo-7-(3-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil metanosulfonato 157 mg (0,42 mmol) con azida sódica (60 mg, 0,924 mmol) en acetonitrilo/DMF 10 mL/2 mL a 80 °C durante 18 horas. La reacción se trató con agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. Se secó con la fase orgánica Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Se disolvió el crudo con éter dietílico y después de un tiempo precipitó un sólido que se filtró para dar 92 mg (70%) de 4-(2-azidoetil)-7-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,70 (br.s., 1H), 7,68 (t, J = 1,77 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 1,24, 7,78 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,87 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 0,98, 2,14, 8,00 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 4,28 – 4,41 (m, 1H), 3,68 (ddd, J = 1,89, 4,18, 13,09 Hz, 1H), 3,37 – 3,54 (m, 2H), 1,91 – 2,18 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 316 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,90 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 316,0960 encontrado 316,0956.

Etapa c. Se añadieron NH<sub>4</sub>Cl (161 mg, 3,04 mmol) y polvo de zinc (198,8 mg, 3,04 mmol) a una solución de 4-(2-azidoetil)-7-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (240 mg, 0,76 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas, se enfrió, se filtró a través de un lecho de celite y se evaporó a sequedad. Se particionó el residuo entre acetato de etilo y agua/HCl 2N a pH 2, y entonces se desechó la fase orgánica. La parte acuosa se llevó a pH 10 mediante la adición de hidróxido amónico y se extrajo con AcOEt/THF, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Se recogió el material crudo con EtOH 20 mL y se concentró para obtener un sólido que se filtró y se lavó con AcOEt, para proporcionar 160 mg (72%) del producto deseado como un sólido amarillo pálido.

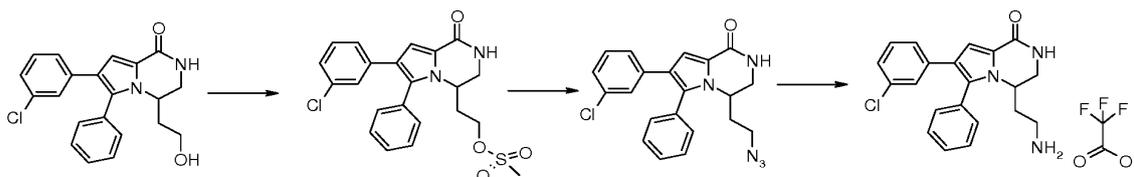
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,66 (t, J = 1,77 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,54 – 7,58 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,87 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 0,98, 2,17, 7,96 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,31 – 4,43 (m, 1H), 3,67 (ddd, J = 1,89, 4,24, 13,03 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 6,96 Hz, 2H), 1,66 – 2,01 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 290 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,17 min.

### Ejemplo 11

4-(2-aminoetil)-7-(3-clorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 17)

Conv. b



Se suspendió 7-(3-clorofenil)-4-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (100 mg, 0,28 mmol) en THF seco y se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo (0,36 mmol, 27 μL) en presencia de TEA (0,36 mmol, 50 μL) durante 1 día a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, se secó, se diluyó con agua y AcOEt. La fase orgánica que contenía el producto se sometió al siguiente paso sin purificación ni caracterización. Se diluyó el crudo en una mezcla 1:1 (8 mL) de acetonitrilo y dimetilformamida y se hizo reaccionar con azida sódica (55 mg, 0,84 mmol) a 70 °C durante 8 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt; la fase orgánica,

después de evaporar, no se purificó sino que se diluyó con 5 mL de etanol 95° para hacerlo reaccionar en el siguiente paso, con cloruro amónico (38 mg, 0,7 mmol) y polvo de zinc (24 mg, 0,35 mmol) calentando a 80 °C durante 3 horas.

- 5 Se lavó la reacción con agua y se extrajo con AcOEt, se filtró a través de papel y se evaporó. El crudo se purificó mediante el método preparativo 2 de HPLC/MS para dar el compuesto deseado como una mezcla de enantiómeros como sales de ácido trifluoroacético.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,79 (d,  $J$  = 5,13 Hz, 1H), 7,42 – 7,56 (m, 6H), 7,33 – 7,42 (m, 2H), 7,12 – 7,27 (m, 2H), 7,03 – 7,12 (m, 2H), 4,32 (dd,  $J$  = 2,20, 5,49 Hz, 1H), 3,87 (dd,  $J$  = 3,78, 13,30 Hz, 1H), 2,39 (td,  $J$  = 5,74, 11,72 Hz, 2H), 1,64 – 1,95 (m, 2H).

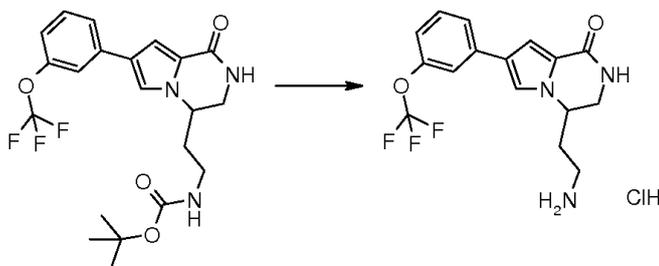
- 10 LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  366  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 3,92 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  366,1368 encontrado 366,1370.

### Ejemplo 12

4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I),  $\text{R}_2$  = 3-(trifluorometoxi)fenilo,  $\text{R}_3$  =  $\text{R}_4$  = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ] (comp 18)

- 15 Conv. r



- 20 Se disolvieron 10 mg (0,022 mmol) de (2-{1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *tert*-butilo con HCl 4M en 1,4-dioxano (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó a sequedad. El sólido se trituroó con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para dar el producto deseado 8 mg (94%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,77 – 7,89 (m, 3H), 7,75 (d,  $J$  = 3,54 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J$  = 1,83 Hz, 1H), 7,63 (td,  $J$  = 1,10, 8,06 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 – 7,50 (m, 1H), 7,12 – 7,20 (m, 2H), 4,39 – 4,47 (m, 1H), 3,69 – 3,75 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,84 – 2,98 (m, 1H), 2,68 – 2,79 (m, 1H), 1,87 – 2,17 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  340  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,48 min.

- 25 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  340,1268 encontrado 340,1242.

Trabajando de acuerdo con el mismo método, se preparó el siguiente compuesto:

4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I),  $\text{R}_2$  = 5-cloro-2-fluorofenilo,  $\text{R}_3$  =  $\text{R}_4$  = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ] (comp 19)

- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,71 – 7,82 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 7,24 – 7,33 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,49 (d,  $J$  = 3,30 Hz, 1H), 3,73 (dd,  $J$  = 3,66, 13,00 Hz, 1H), 2,91 (dd,  $J$  = 5,86, 10,44 Hz, 1H), 2,72 (dd,  $J$  = 5,86, 9,89 Hz, 1H), 1,93 – 2,12 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  308  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,48 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  308,0961 encontrado 308,0973.

- 35 4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I),  $\text{R}_2$  = 3-(trifluorometil)fenilo,  $\text{R}_3$  =  $\text{R}_4$  = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ] (comp 20)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,88 – 7,92 (m, 2H), 7,81 (br.s., 2H), 7,74 – 7,77 (m, 2H), 7,56 – 7,60 (m, 1H), 7,52 (d,  $J$  = 7,69 Hz, 1H), 7,20 (d,  $J$  = 1,83 Hz, 1H), 4,44 (br.s., 1H), 3,72 (dd,  $J$  = 4,21, 13,00 Hz, 1H), 2,68 – 2,96 (m, 2H), 1,98 – 2,15 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  324  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,4 min.

## ES 2 660 265 T3

HRMS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{17}F_3N_3O$   $[M+H]^+$  324,1318 encontrado 324,1317.

Trabajando de acuerdo con el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

4-(2-aminoetil)-7-(3-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-metoxifenilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 21)

5  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,73 – 7,79 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,57 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 7,22 – 7,28 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 7,51$  Hz, 1H), 7,09 – 7,13 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 6,74 – 6,78 (m, 1H), 4,37 – 4,47 (m,  $J = 4,21$  Hz, 1H), 4,07 – 4,17 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,84 – 2,96 (m,  $J = 5,31$  Hz, 1H), 2,72 (tt,  $J = 5,77$ , 11,36 Hz, 1H), 2,14 – 1,95 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 286  $[M+H]^+$  t.r. 2,84 min.

10 HRMS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{20}N_3O_2$   $[M+H]^+$  286,155 encontrado 286,1553.

7-(3-acetilfenil)-4-(2-aminoetil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-acetilfenilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 22)

15  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,73 – 7,79 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,57 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 7,22 – 7,28 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 7,51$  Hz, 1H), 7,09 – 7,13 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 6,74 – 6,78 (m, 1H), 4,37 – 4,47 (m,  $J = 4,21$  Hz, 1H), 4,07 – 4,17 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,84 – 2,96 (m,  $J = 5,31$  Hz, 1H), 2,72 (tt,  $J = 5,77$ , 11,36 Hz, 1H), 2,14 – 1,95 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 298  $[M+H]^+$  t.r. 2,58 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{17}H_{20}N_3O_2$   $[M+H]^+$  298,155 encontrado 298,1547.

20 3-[4-(2-aminoetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-7-il]benzonitrilo clorhidrato [(I), R2 = 3-benzonitrilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 23)

$^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  8,04 – 8,11 (m, 1H), 7,90 – 7,97 (m, 1H), 7,75 – 7,83 (d,  $J = 3,66$  Hz, 4H), 7,74 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 7,60 – 7,64 (m, 1H), 7,21 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 4,35 – 4,49 (m, 1H), 3,63 – 3,74 (m, 1H), 3,43 – 3,53 (m, 1H), 2,83 – 2,99 (m, 1H), 2,68 – 2,82 (m, 1H), 1,95 – 2,14 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 281  $[M+H]^+$  t.r. 2,71 min.

25 HRMS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{17}N_4O$   $[M+H]^+$  281,1397 encontrado 281,1398.

4-(2-aminoetil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 2-cloropiridin-4-ilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 24)

30  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  8,30 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1H), 7,93 – 7,96 (m, 2H), 7,78 – 7,9 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,46 (br.s., 1H), 3,68 – 3,75 (m, 1H), 3,35 – 3,46 (m, 1H), 2,70 – 2,97 (m, 2H), 2,00 – 2,14 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 291  $[M+H]^+$  t.r. 2,5 min.

4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorfenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3,4-difluorfenilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 25)

35  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,78 (br.s., 3H), 7,74 (d,  $J = 3,85$  Hz, 1H), 7,66 (ddd,  $J = 1,74$ , 7,78, 12,27 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 7,32 – 7,47 (m, 2H), 7,12 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 4,32 – 4,49 (m,  $J = 3,11$  Hz, 1H), 3,63 – 3,74 (m, 2H), 2,90 (br.s., 1H), 2,73 (br.s., 1H), 1,94 – 2,14 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 292  $[M+H]^+$  t.r. 3,17 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{16}F_2N_3O$   $[M+H]^+$  292,1256 encontrado 292,1255.

40 4-(2-aminoetil)-7-(3-bromofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-bromofenilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ]

$^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,76 (m, 1H), 7,72 – 7,75 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,56 – 7,59 (m, 2H), 7,32 – 7,34 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,39 (bs, 1H), 3,67 – 3,70 (m, 1H), 2,80 – 2,85 (m, 1H), 2,65 – 2,68 (m, 1H), 1,95 – 2,01 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 334  $[M+H]^+$  t.r. 4,35 min.

45 HRMS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{16}BrN_3O$   $[M+H]^+$  334,055 encontrado 334,0548.

4-(2-aminoetil)-7-(3-fenoxifenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-bromofenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>]

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,76 (br.s., 3H), 7,68 – 7,70 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 – 7,40 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,33 Hz, 1H), 6,98 – 7,02 (m, 3H), 6,77 (td, *J* = 1,95, 7,46 Hz, 1H), 4,39 (br.s., 1H), 3,65 – 3,72 (m, 1H), 3,35 – 3,37 (m, 1H), 2,81 – 2,91 (m, 1H), 2,63 – 2,73 (m, 1H), 1,93 – 2,10 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 348 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,94 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 348,1707 encontrado 348,1706.

4-(2-aminoetil)-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 4-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>]

10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,81 (br.s., 3H), 7,74 (d, *J* = 3,85 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,06 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,06 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 4,32 – 4,55 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 3,66, 13,00 Hz, 1H), 3,35 – 3,38 (m, *J* = 3,66 Hz, 1H), 2,85 – 2,96 (m, 1H), 2,69 – 2,78 (m, 1H), 1,92 – 2,13 (m, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 340 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,72 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 340,1268 encontrado 340,126.

15 4-(2-aminoetil)-7-[3-(propan-2-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(propan-2-iloxi)fenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>]

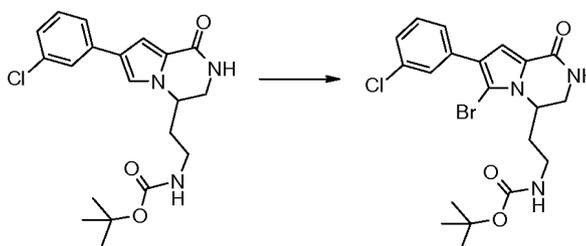
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 314 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,43 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 314,1863 encontrado 314,1861.

### Ejemplo 13

20 {2-[6-bromo-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = Br, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Conv. e



25 Se añadieron 25 mg (0,141 mmol) de NBS a una solución de {2-[6-bromo-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *tert*-butilo en 5 mL de DCM. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora; posteriormente se eliminaron los volátiles bajo vacío. Se purificó el crudo mediante cromatografía de columna eluida con DCM/AcOEt/EtOH 8/1/1 para proveer el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido 36 mg (60%).

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,81 (d, *J* = 5,00 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,57 (td, *J* = 1,25, 7,87 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 0,98, 2,04, 7,96 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (t, *J* = 5,43 Hz, 1H), 4,38 – 4,50 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 3,48, 13,49 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 5,07, 13,49 Hz, 1H), 2,87 – 3,14 (m, 12H), 1,77 – 1,93 (m, 1H), 1,64 – 1,78 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 468 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,55 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 308,0961 encontrado 308,0973.

35 Operando de forma análoga, se preparó el siguiente compuesto:

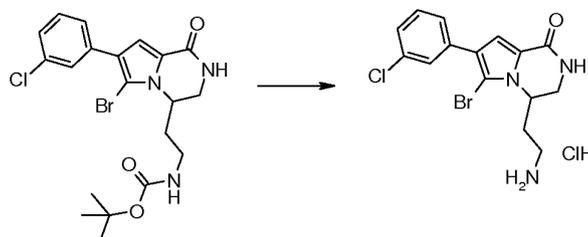
{2-[6-bromo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = Br, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 519 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,95 min.

Ejemplo 14

4-(2-aminoetil)-6-bromo-7-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = Br, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 26)

Conv. r



5

Se disolvieron 18 mg (0,038 mmol) de {2-[6-bromo-7-(3-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato en HCl 4M en 1,4-dioxano (1 mL). La solución se agitó a t.a. durante 1 hora y se evaporó a sequedad. Se trituró el sólido con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para dar el producto deseado 14 mg (93%).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,88 (d, J = 5,00 Hz, 1H), 7,79 (br.s., 3H), 7,65 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 1,34, 7,81 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,87 Hz, 1H), 7,35 – 7,39 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,54 – 4,63 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 4,21, 13,61 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 5,13, 13,06 Hz, 1H), 2,74 – 2,95 (m, 2H), 1,84 – 2,15 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 368 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,52 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrClN<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 368,016 encontrado 368,0155.

15 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un material de partida adecuado, se preparó el siguiente compuesto:

4-(2-aminoetil)-6-bromo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = Br, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 27)

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,89 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 7,62 – 7,67 (m, 1H), 7,53 – 7,59 (m, 2H), 7,31 (td, J = 1,16, 8,30 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,52 – 4,63 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 4,09, 13,73 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 5,31, 13,24 Hz, 1H), 2,85 (br.s., 2H), 2,03 – 2,11 (m, 1H), 1,88 – 2,03 (m, 1H).

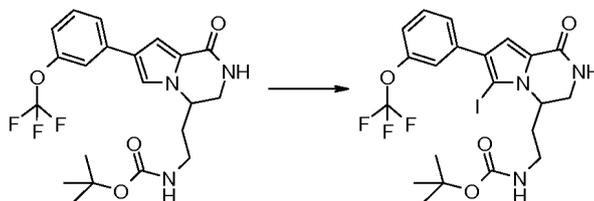
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 418 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,75 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 418,0373 encontrado 418,0356.

Ejemplo 15

25 (2-[6-Yodo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = I, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Conv. e



30 Se añadió yodo (450 mg, 1,77 mmol) por porciones a una solución de (2-[1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)carbamato de *terc*-butilo (780 mg, 1,77 mmol) y trifluoroacetato de plata (392 mg, 1,77 mmol) en DCM seco (100 mL), a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, se retiró entonces el baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente (1 h). Se filtró el sólido, la fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (solución acuosa al 5%) hasta que ocurrió la decoloración y se lavó finalmente con agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para obtener el compuesto del título 1,0 g (99%) como un sólido blanco.

## ES 2 660 265 T3

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,78 (d, *J* = 5,25 Hz, 1H), 7,56 – 7,60 (m, 1H), 7,51 – 7,56 (m, 2H), 7,29 (td, *J* = 1,14, 7,72 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (t, *J* = 5,49 Hz, 1H), 4,35 – 4,43 (m, 1H), 3,70 (dd, *J* = 3,48, 13,61 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 5,00, 13,43 Hz, 1H), 2,93 – 3,15 (m, 2H), 1,61 – 1,90 (m, 2H), 1,35 – 1,42 (m, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 566 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,00 min.

- 5 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un material de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

{2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 5-cloro-2-fluorofenilo, R<sub>3</sub> = I, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,79 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,47 – 7,51 (m, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 2,75, 4,21, 8,79 Hz, 1H), 7,31 – 7,36 (m, 1H), 6,97 (t, *J* = 5,40 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,28 Hz, 1H), 4,33 – 4,39 (m, 1H), 3,68 – 3,74 (m, 1H), 3,45 – 3,51 (m, 1H), 3,04 – 3,12 (m, 1H), 2,92 – 3,02 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 1,63 – 1,72 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 534 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,83 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 534,0451 encontrado 534,0438.

- 15 {2-[6-yodo-7-(3-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 3-metoxifenilo, R<sub>3</sub> = I, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,74 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,97 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 – 6,99 (m, *J* = 4,21 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 – 6,88 (m, *J* = 2,20, 7,88 Hz, 1H), 4,34 – 4,43 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* = 3,48, 13,55 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J* = 5,04, 13,28 Hz, 1H), 3,03 – 3,14 (m, *J* = 4,58, 8,24 Hz, 1H), 3,00 (td, *J* = 6,91, 13,65 Hz, 1H), 1,76 – 1,87 (m, *J* = 7,42, 13,28 Hz, 1H), 1,61 – 1,71 (m, *J* = 4,58 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 534 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,45 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 534,086 encontrado 534,0853.

- 25 {2-[7-(3-acetilfenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 3-acetilfenilo, R<sub>3</sub> = I, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,13 (s, 1H), 7,86 – 7,89 (m, 1H), 7,78 – 7,80 (m, 1H), 7,76 – 7,78 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (t, *J* = 5,40 Hz, 1H), 4,32 – 4,43 (m, 1H), 3,68 – 3,73 (m, 1H), 3,49 (dd, *J* = 4,95, 13,19 Hz, 1H), 2,95 – 3,15 (m, 2H), 2,58 – 2,66 (m, 3H), 1,62 – 1,90 (m, 2H), 1,36 – 1,42 (m, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 546 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,07 min.

- 30 HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 546,086 encontrado 534,0859.

{2-[7-(3-cianofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 3-cianofenilo, R<sub>3</sub> = I, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,97 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (br.s., 1H), 4,39 (d, *J* = 9,52 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 10,99 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 4,49, 12,73 Hz, 1H), 2,97 – 3,12 (m, 2H), 1,64 – 1,88 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 529 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,25 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 529,0707 encontrado 529,0702.

{2-[7-(2-cloropiridin-4-il)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 2-cloropiridin-4-ilo, R<sub>3</sub> = I, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

- 40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,40 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (br.s., 1H), 4,43 (br.s., 1H), 3,70 (d, *J* = 12,82 Hz, 1H), 3,46 – 3,51 (m, 1H), 2,93 – 3,12 (m, 2H), 1,83 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 1,67 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 517 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,98 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 517,0498 encontrado 517,0495.

- 45 {2-[7-(3,4-difluorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R<sub>2</sub> = 3,4-difluorofenilo, R<sub>3</sub> = I, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1H), 7,54 – 7,60 (m, 1H), 7,43 – 7,49 (m, 1H), 7,39 (br.s., 1H), 6,93 – 6,99 (m, 2H), 4,33 – 4,42 (m, 1H), 3,63 – 3,73 (m, 1H), 3,48 (dd,  $J = 4,76, 13,19$  Hz, 1H), 2,93 – 3,14 (m, 2H), 1,62 – 1,86 (m, 2H), 1,36 – 1,40 (m, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  540  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 6,59 min.

5 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IN}_4\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  540,0566 encontrado 540,0566.

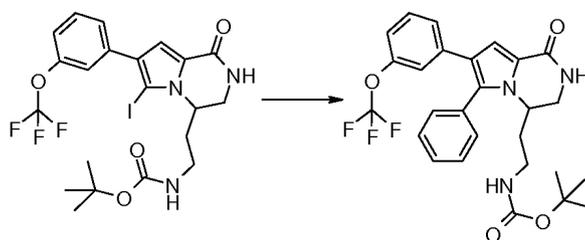
{2-[7-(2-fluoropiridin-4-il)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I),  $\text{R}_2 = 2$ -fluoropiridin-4-ilo,  $\text{R}_3 = \text{I}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FIN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  501,0794 encontrado 501,0786.

### Ejemplo 16

10 (2-[1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]etil)carbamato de *terc*-butilo [(I),  $\text{R}_2 = 3$ -(trifluorometoxi)fenilo,  $\text{R}_3 = \text{fenilo}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

Conv. G



20 Se añadieron secuencialmente a una solución de (2-{6-yodo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,177 mmol) en 3 mL de 1,4-dioxano y 1 mL de agua, bajo atmósfera de argón, 64,7 mg (0,531 mmol) de ácido fenilborónico, 7,2 mg (0,009 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio complejado con diclorometano y 172 mg (0,531 mmol) de carbonato de cesio. Se calentó la mezcla a 80 °C durante 1 hora en un vial sellado. Se filtró la reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. Se particionó el crudo entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente bajo vacío. Después de purificar mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/AcOEt/EtOH 6/4/0,5), y adicionalmente mediante HPLC/MS método preparativo 1, se obtuvieron 50 mg (54%) de (2-[1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo.

30 LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  516  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 2,70 min.

Operando de forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

{2-[7-(3-metoxifenil)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo

[(I),  $\text{R}_2 = 3$ -metoxifenilo,  $\text{R}_3 = 3$ -metilfenilo,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

La purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título (60%).

35 LCMS (Método 3 HPLC):  $m/z$  476  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 6,41 min.

{2-[7-(3-acetilfenil)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo

[(I),  $\text{R}_2 = 3$ -acetilfenilo,  $\text{R}_3 = 3$ -metilfenilo,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

La purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título (77%).

LCMS (Método 3 HPLC):  $m/z$  488  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 6,03 min.

40 {2-[7-(3-cianofenil)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo

[(I),  $\text{R}_2 = 3$ -cianofenilo,  $\text{R}_3 = 3$ -metilfenilo,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OtBu}$ ]

La purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título (57%).

LCMS (Método 3 HPLC): m/z 471 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,2 min.

{2-[7-(3,4-difluorofenil)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo  
[(I), R2 = 3,4-difluorofenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

La purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título (45%).

5 LCMS (Método 3 HPLC): m/z 482 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,4 min.

{2-[6-(4-cianofenil)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo  
[(I), R2 = 3,4-difluorofenilo, R3 = 4-cianofenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

La purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título (47%).

LCMS (Método 3 HPLC): m/z 493 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,9 min.

10 {2-[7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo  
[(I), R2 = 3,4-difluorofenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

La purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título (57%).

LCMS (Método 3 HPLC): m/z 474 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,13 min.

{2-[7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo  
[(I), R2 = 3,4-difluorofenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

15

La purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título (51%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,71 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,43 – 7,52 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 2,38, 7,14 Hz, 2H), 7,20 – 7,26 (m, 1H), 7,05 – 7,10 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 5,31 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 3,30, 13,19 Hz, 1H), 3,35 – 3,40 (m, 1H), 2,61 – 2,72 (m, 2H), 1,43 – 1,82 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

20

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 468 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,88 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 468,2093 encontrado 468,2097.

{2-[7-(2-cloropiridin-4-il)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo

25 [(I), R2 = 2-cloropiridin-4-ilo, R3 = 4-(hidroximetil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

La purificación mediante método preparativo 1 de HPLC dio el compuesto del título (36%).

LCMS (Método 3 HPLC): m/z 497 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,49 min.

{2-[7-(2-cloropiridin-4-il)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo  
[(I), R2 = 2-cloropiridin-4-ilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

30 La purificación mediante método preparativo 1 de HPLC dio el compuesto del título (56%).

LCMS (Método 3 HPLC): m/z 481 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,73 min.

{2-[7-(2-cloropiridin-4-il)-1-oxo-6-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo  
[(I), R2 = 2-cloropiridin-4-ilo, R3 = piridin-4-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

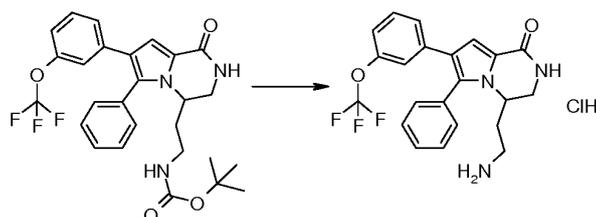
La purificación mediante método preparativo 1 de HPLC dio el compuesto del título (15%).

35 LCMS (Método 3 HPLC): m/z 468 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,14 min.

#### Ejemplo 17

4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = piridin-4-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 28)

Conv. r



Se disolvió el producto en DCM (2 mL) y se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (2 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se evaporó el disolvente a sequedad. Se trató el sólido con éter dietílico y se recogió el precipitado mediante filtración para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido 42 mg (97%).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,80 (d,  $J$  = 4,76 Hz, 1H), 7,54 – 7,65 (m, 3H), 7,46 – 7,54 (m, 4H), 7,36 – 7,42 (m, 2H), 7,34 (d,  $J$  = 8,06 Hz, 1H), 7,25 (td,  $J$  = 1,17, 8,03 Hz, 1H), 7,06 – 7,11 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,25 – 4,38 (m, 1H), 3,86 (dd,  $J$  = 3,72, 13,37 Hz, 1H), 2,31 – 2,45 (m, 2H), 1,66 – 1,99 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  416  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,04 min.

10 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  416,1181 encontrado 416,1168.

Operando de forma análoga, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ] (comp 29)

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,74 – 7,83 (m, 3H), 7,64 – 7,73 (m, 3H), 7,34 – 7,73 (m, 3H), 7,34 – 7,41 (m, 1H), 7,24 – 7,32 (m, 1H), 7,04 – 7,17 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 4,24 – 4,37 (m, 1H), 3,80 (dd,  $J$  = 3,66, 13,30 Hz, 1H), 3,31 – 3,37 (m, 1H), 2,38 – 2,49 (m, 2H), 1,75 – 2,02 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  422  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,04 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422,1145 encontrado 422,1147.

20 4-(2-aminoetil)-6-(2,3-dimetilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 2,3-dimetilfenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ] (comp 30)

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,76 (d,  $J$  = 4,95 Hz, 1H), 7,53 – 7,60 (m, 3H), 7,28 – 7,38 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (d,  $J$  = 8,06 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,18 – 4,23 (m,  $J$  = 6,04 Hz, 1H), 4,09 – 4,17 (m, 2H), 3,84 (dd,  $J$  = 4,03, 13,37 Hz, 1H), 3,79 – 3,87 (m, 1H), 2,21 – 2,24 (m, 3H), 1,77 (s, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  444  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,41 min.

25 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  444,1894 encontrado 444,188.

4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ] (comp 31)

30  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,79 (d,  $J$  = 4,95 Hz, 1H), 7,58 (br.s., 3H), 7,37 – 7,41 (m, 1H), 7,33 – 7,37 (m, 1H), 7,32 (d,  $J$  = 7,51 Hz, 1H), 7,27 (d,  $J$  = 8,06 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d,  $J$  = 7,14 Hz, 1H), 7,05 – 7,11 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,23 – 4,37 (m, 1H), 3,85 (dd,  $J$  = 3,85, 13,55 Hz, 1H), 2,35 – 2,46 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,57 – 1,94 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  430  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,41 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  430,1737 encontrado 430,1735.

4-(2-aminoetil)-6-(3-aminofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-aminofenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ] (comp 32)

35  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,79 (d,  $J$  = 5,13 Hz, 1H), 7,71 (br.s., 3H), 7,33 – 7,38 (m, 1H), 7,31 (br.s., 1H), 7,27 (d,  $J$  = 7,88 Hz, 1H), 7,06 – 7,12 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (br.s., 1H), 6,75 – 6,88 (m, 2H), 4,30 (t,  $J$  = 8,52 Hz, 1H), 3,79 (dd,  $J$  = 3,75, 13,28 Hz, 1H), 2,41 – 2,49 (m, 2H), 1,87 – 1,99 (m, 1H), 1,71 – 1,86 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  431  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 3,88 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,1699 encontrado 431,1699.

4-(2-aminoetil)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(hidroximetil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 33)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,79 (d, J = 4,94 Hz, 1H), 7,58 (br.s., 3H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,30 – 7,37 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,04 – 7,12 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,35 (t, J = 5,59 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,68 Hz, 2H), 4,25 – 4,39 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 3,75, 13,28 Hz, 1H), 2,29 – 2,47 (m, 2H), 1,81 – 1,94 (m, 1H), 1,69 – 1,81 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 446 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,72 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 446,1686 encontrado 446,1678.

10 4-(2-aminoetil)-7-(3-metoxifenil)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-metoxifenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 34)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,74 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,57 (br.s., 3H), 7,34 – 7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 1,92, 8,15, 1H), 6,60 – 6,64 (m, 1H), 4,22 – 4,38 (m, J = 3,66 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 3,85, 13,37 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,39 – 2,45 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,81 – 1,90 (m, 1H), 1,77 (dt, J = 6,50, 12,41 Hz, 1H).

15 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 376 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,71 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 376,202 encontrado 376,2013.

7-(3-acetilfenil)-4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-acetilfenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 35)

20 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,78 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,64 – 7,70 (m, 2H), 7,58 (br.s., 3H), 7,36 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,36 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,28 – 4,40 (m, J = 3,85 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 3,75, 13,28 Hz, 1H), 2,42 (dt, J = 5,68, 11,36 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,84 – 1,94 (m, 1H), 1,78 (tt, J = 5,98, 12,52 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 388 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,48 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 388,202 encontrado 388,2013.

25 3-[4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-il]benzonnitrilo clorhidrato [(I), R2 = 3-benzonnitrilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 36)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,80 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,54 – 7,65 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,35 – 7,43 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 – 7,16 (m, 2H), 4,34 (d, J = 3,48 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 3,94, 13,28 Hz, 1H), 2,37 – 2,45 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,71 – 1,92 (m, 2H).

30 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 371 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,6 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 371,1867 encontrado 371,1861.

4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 37)

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,81 (d, J = 4,94 Hz, 1H), 7,63 (br.s., 3H), 7,42 – 7,55 (m, 7H), 7,36 – 7,42 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,24 – 4,44 (m, J = 3,48 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 4,12, 13,28 Hz, 1H), 2,30 – 2,48 (m, 2H), 1,83 – 1,94 (m, 1H), 1,70 – 1,83 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 400 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,22 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 400,1631 encontrado 400,1642.

40 4-(2-aminoetil)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = 4-(hidroximetil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 38)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,79 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,60 (br.s., 3H), 7,39 – 7,47 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,88 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,17 – 5,50 (m, J = 12,64 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,27 – 4,40 (m, J = 3,30 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 3,85, 13,37 Hz, 1H), 2,27 – 2,47 (m, 2H), 1,82 – 1,93 (m, 1H), 1,71 – 1,82 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 430 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 3,8 min.

45 HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 430,1737 encontrado 430,1737.

## ES 2 660 265 T3

4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 39)

5 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,80 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,61 (br.s., 3H), 7,43 – 7,50 (m, 3H), 7,37 – 7,41 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,29 – 4,40 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 3,85, 13,37 Hz, 1H), 2,35 – 2,47 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,83 – 1,93 (m, 1H), 1,72 – 1,82 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 414 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,38 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 414,1788 encontrado 414,1795.

4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 40)

10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,80 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,93, 4,95 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,92 Hz, 1H), 7,64 (br.s., 3H), 7,51 – 7,55 (m, 1H), 7,45 – 7,50 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 1,10, 4,95 Hz, 1H), 4,25 – 4,43 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 3,94, 13,46 Hz, 1H), 3,33 – 3,39 (m, 1H), 1,93 (dt, J = 6,41, 12,82 Hz, 1H), 1,84 (dt, J = 5,86, 12,27 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 406 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,14 min.

15 HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 406,1196 encontrado 406,1197.

4-{4-(2-aminoetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il}benzoniitrilo clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = 4-benzoniitrilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 41)

20 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,98 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 4,94 Hz, 1H), 7,54 – 7,63 (m, 5H), 7,50 – 7,53 (m, 1H), 7,45 – 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,40 (t, J = 8,43 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 4,03, 13,37 Hz, 1H), 2,40 – 2,47 (m, 2H), 1,80 – 1,92 (m, 1H), 1,70 (dt, J = 6,04, 12,45 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 425 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,18 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 425,1584 encontrado 425,1584.

4-(2-aminoetil)-6-(piridin-4-il)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = piridin-4-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 42)

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,76 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,67 (br.s., 3H), 7,57 (br.s., 2H), 7,55 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,47 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,46 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,50 (br.s., 1H), 3,92 (dd, J = 3,57, 13,46 Hz, 1H), 2,40 – 2,48 (m, 2H), 1,82 – 1,94 (m, 1H), 1,62 – 1,76 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 401 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 3,65 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 401,1584 encontrado 401,1584.

30 4-(2-aminoetil)-6-(4-hidroxifenil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometil)fenilo, R3 = 4-hidroxifenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 43)

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,81 (s, 1H), 7,72 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,56 (br.s., 3H), 7,43 – 7,47 (m, 1H), 7,41 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 4,20 – 4,35 (m, J = 3,85 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 3,85, 13,37 Hz, 1H), 2,36 – 2,44 (m, 2H), 1,80 – 1,90 (m, J = 6,04, 12,09 Hz, 1H), 1,67 – 1,79 (m, J = 6,23, 12,36 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 416 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 3,76 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 425,1581 encontrado 425,1582.

4-(2-aminoetil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 2-cloropiridin-4-ilo, R3 = 4-(hidroximetil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 44)

40 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,11 – 8,15 (m, 1H), 7,85 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,63 (br.s., 3H), 7,47 – 7,52 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 1,47, 5,31 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,18 – 4,35 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 3,85, 13,55 Hz, 1H), 3,45 – 3,47 (m, 1H), 2,27 – 2,47 (m, 2H), 1,83 – 1,92 (m, 1H), 1,71 – 1,81 (ddd, J = 5,49, 12,64, 12,64 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 397 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 2,91 min.

45 HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 397,1426 encontrado 397,1432.

## ES 2 660 265 T3

4-(2-aminoetil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 2-cloropiridin-4-ilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 45)

5 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,15 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,56 – 7,70 (m, 3H), 7,42 – 7,47 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 1,47, 5,31 Hz, 1H), 4,25 – 4,36 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 3,94, 13,46 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,39 – 2,47 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,84 – 1,93 (m, 1H), 1,72 – 1,81 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 381 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 3,47 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 381,1477 encontrado 381,1482.

10 4-(2-aminoetil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 2-cloropiridin-4-ilo, R3 = piridin-4-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 46)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,82 (d, J = 5,13 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,94 Hz, 1H), 7,58 – 7,80 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 1,37, 5,22 Hz, 1H), 4,46 (br.s., 1H), 3,89 (dd, J = 3,66, 13,55 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,43 – 2,48 (m, J = 5,86 Hz, 2H), 1,85 – 1,97 (m, 1H), 1,64 – 1,73 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 368 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 2,76 min.

15 HRMS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 368,1273 encontrado 368,1262.

4-(2-aminoetil)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 2-fluoropiridin-4-ilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 47)

20 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,98 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,43 – 7,47 (m, 1H), 7,36 – 7,40 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,22 – 4,34 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 3,75, 13,65 Hz, 1H), 2,38 (s, 4H), 1,82 – 1,94 (m, 1H), 1,75 (td, J = 6,32, 12,64 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 365 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,24 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 365,1772 encontrado 365,1762.

4-(2-aminoetil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-6-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 6-fluoropiridin-3-ilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 48)

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,89 – 7,97 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 2,62, 8,27 Hz, 1H), 7,43 – 7,53 (m, 3H), 7,34 – 7,40 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,99 – 7,04 (m, J = 2,75, 8,73 Hz, 1H), 4,25 – 4,38 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 4,03, 13,18 Hz, 1H), 2,20 – 2,28 (m, 2H), 1,62 – 1,75 (m, J = 6,84, 14,89 Hz, 1H), 1,37 – 1,48 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 351 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,21 min.

30 HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 351,1616 encontrado 351,1627.

4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3,4-difluorofenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 49)

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,78 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,59 (br.s., 3H), 7,37 – 7,41 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,21 – 7,28 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,07 – 7,12 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 4,30 (br.s., 1H), 3,84 (dd, J = 3,66, 13,55 Hz, 1H), 3,38 – 3,25 (m, 1H), 2,38 – 2,45 (m, 2H), 2,33 – 2,37 (m, 3H), 1,70 – 1,91 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 382 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,01 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 382,1726 encontrado 382,1730.

40 4-[4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il]benzonitrilo clorhidrato [(I), R2 = 3,4-difluorofenilo, R3 = 4-benzonitrilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 50)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,95 – 8,00 (m, 2H), 7,86 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 7,23 – 7,32 (m, 1H), 7,13 – 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 4,37 (br.s., 1H), 3,83 – 3,92 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,35 – 2,44 (m, 2H), 1,60 – 1,91 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 393 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,78 min.

45 HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 393,1522 encontrado 393,1528.

4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-1-(tiofen-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3,4-difluorofenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 51)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,73 – 7,81 (m, 3H), 7,63 (br.s., 3H), 7,24 – 7,32 (m, 1H), 7,12 (ddd, J = 2,11, 7,88, 12,36 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 1,19, 4,85 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 4,28 – 4,37 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 3,85, 13,37 Hz, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 2,40 – 2,49 (m, 2H), 1,74 – 1,97 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 374 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,71 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 374,1133 encontrado 374,1147.

4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3,4-difluorofenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 52)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,79 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,62 (br.s., 3H), 7,49 – 7,56 (m, 3H), 7,35 – 7,41 (m, 2H), 7,21 – 7,29 (m, 1H), 7,05 – 7,10 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 3,11 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 3,94, 13,28 Hz, 1H), 3,31 – 3,35 (m, 1H), 2,31 – 2,45 (m, 2H), 1,68 – 1,93 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 368 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,79 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 368,1569 encontrado 368,1580.

15 De acuerdo con la misma metodología utilizada para el ejemplo 11, pero empleando purificación con el método 2 HPLC/MS, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(2-aminoetil)-7-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I), R2 = 2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 53)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,84 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,96 Hz, 3H), 7,27 – 7,33 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 2,47, 8,88 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 4,38 – 4,57 (m, J = 3,11 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 3,94, 13,46 Hz, 1H), 2,31 – 2,43 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,68 – 1,92 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 464 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,41 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 464,1347 encontrado 464,1362.

25 4-(2-aminoetil)-6-ciclopropil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = ciclopropilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 54)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,65 – 7,77 (m, 4H), 7,43 – 7,57 (m, 4H), 7,19 – 7,25 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,65 – 4,74 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 4,03, 13,30 Hz, 1H), 3,38 – 3,45 (m, 1H), 2,88 (d, J = 4,76 Hz, 2H), 1,83 – 2,15 (m, 2H), 0,87 – 1,12 (m, 2H), 0,51 (dd, J = 4,27, 9,52 Hz, 1H), 0,15 (dd, J = 4,15, 9,76 Hz, 1H).

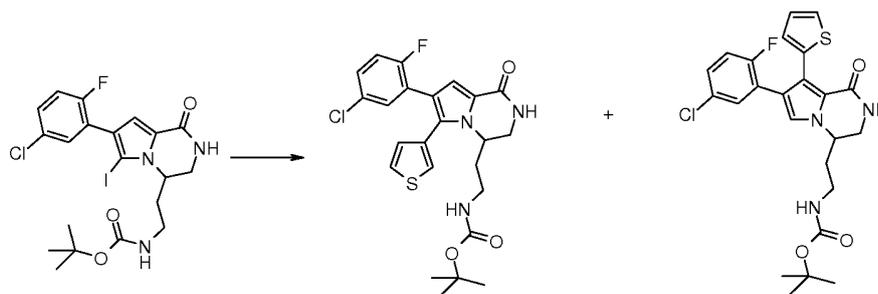
30 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 380 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,87 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 380,1581 encontrado 380,1582.

### Ejemplo 18

{2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO<sub>2</sub>tBu]

35 Conv. g



5 Se añadió posteriormente ácido tiofen-3-il-borónico (0,016 g, 0,12 mmol), carbonato de cesio (0,092 g, 0,28 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (0,0038 g, 0,0046 mmol) complejo con diclorometano a una solución de {2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo en 1,5 mL de 1,4-dioxano y 0,5 mL de agua, bajo atmósfera de argón. Se calentó la mezcla a 80° C durante 2 horas en un vial sellado. Se filtró la reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. Se particionó el crudo entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:0,5) y tras purificación adicional mediante HPLC/MS método preparativo 1, proporcionando:

10 {2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (0,027 g, 0,055 mmol, 59%)

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 490 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,50 min.

y {2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-8-(tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (0,007 g, 0,014 mmol, 15%)

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 490 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,68 min.

15 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un producto de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

{2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-COOtBu]

La purificación mediante método HPLC preparativo 2 dio el compuesto del título (0,023 g, 0,047 mmol, 45%)

20 LCMS (Método 3 HPLC): m/z 484 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,45 min.

{2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-COOtBu]

La purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título (0,004 g, 0,008 mmol, 9%)

LCMS (Método 3 HPLC): m/z 484 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,60 min.

25 {2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-COOtBu]

La purificación mediante método preparativo 1 de HPLC dio el compuesto del título (0,022 g, 0,044 mmol, 69%)

LCMS (Método 3 HPLC): m/z 498 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,9 min.

30 {2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-8-(3-metilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-COOtBu]

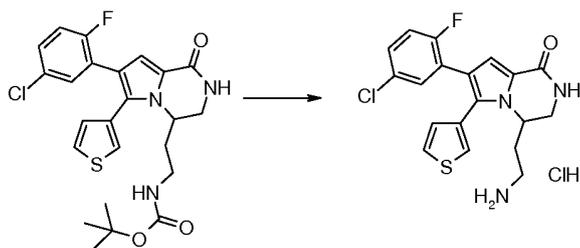
La purificación mediante método preparativo 1 de HPLC dio el compuesto del título (0,006 g, 0,012 mmol, 19%)

LCMS (Método 3 HPLC): m/z 498 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 7,1 min.

#### Ejemplo 19

35 4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-(tiofen-3-il)-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 55)

Conv. R



## ES 2 660 265 T3

Se disolvió {2-[7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-4-il]etil}carbamato de *tert*-butilo (0,027 g, 0,055 mmol) en HCl 4M en 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a sequedad, dando el compuesto del título (0,018 g, 0,046 mmol, 98%).

5  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,80 (d,  $J = 4,95$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 2,93, 4,95$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 1,65$  Hz, 4H), 7,23 – 7,28 (m, 1H), 7,16 – 7,20 (m, 1H), 6,97 – 7,04 (m, 2H), 6,92 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 4,45 (br.s., 1H), 3,81 (dd,  $J = 3,85, 13,55$  Hz, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,37 – 2,45 (m, 2H), 1,75 – 1,96 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  390  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 3,73 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFN}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,0838 encontrado 390,085.

10 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un producto de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-8-(tiofen-3-il)-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R4 = tiofen-3-ilo, R3 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 56)

(5,4 mg, 98% rendimiento)

15  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,65 – 7,86 (m, 4H), 7,63 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (dd,  $J = 3,02, 4,85$  Hz, 1H), 7,31 (td,  $J = 3,50, 8,56$  Hz, 1H), 7,17 – 7,25 (m, 3H), 7,00 – 7,06 (m, 1H), 6,94 (dd,  $J = 1,10, 4,95$  Hz, 1H), 4,49 (br.s., 1H), 3,74 (dd,  $J = 3,94, 12,91$  Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 1,95 – 2,16 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  390  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 3,85 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFN}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,0838 encontrado 390,084.

20 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un producto de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R4 = fenilo, R3 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 57)

25  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,83 (d,  $J = 4,95$  Hz, 1H), 7,57 (br.s., 3H), 7,41 – 7,50 (m, 3H), 7,31 – 7,35 (m, 2H), 7,25 – 7,29 (m, 1H), 7,15 – 7,19 (m, 1H), 7,01 (dd,  $J = 2,66, 6,50$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 1,47$  Hz, 1H), 4,45 (d,  $J = 3,85$  Hz, 1H), 3,90 (dd,  $J = 3,75, 13,28$  Hz, 1H), 2,28 – 2,41 (m, 2H), 1,70 – 1,91 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  384  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 3,78 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  384,1274 encontrado 384,1271.

4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-8-fenil-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R4 = fenilo, R3 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 58)

30  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,77 (br.s., 3H), 7,66 (d,  $J = 4,03$  Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (dt,  $J = 8,75, 3,41$  Hz, 1H), 7,17 – 7,22 (m, 4H), 7,11 – 7,15 (m, 3H), 6,92 (dd,  $J = 6,32, 2,66$  Hz, 1H), 4,48 (br.s., 1H), 3,74 (dd,  $J = 12,82, 3,66$  Hz, 1H), 2,69 – 2,99 (m, 2H), 1,98 – 2,16 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  384  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 3,84 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  384,1274 encontrado 384,1279.

35 4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 59)

40  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,83 (d,  $J = 4,94$  Hz, 3H), 7,56 (br.s., 3H), 7,32 – 7,35 (m, 1H), 7,23 – 7,29 (m, 2H), 7,15 – 7,20 (m, 2H), 7,07 (d,  $J = 7,33$  Hz, 1H), 7,02 (dd,  $J = 2,56, 6,41$  Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,46 (d,  $J = 3,30$  Hz, 1H), 3,90 (dd,  $J = 3,66, 13,37$  Hz, 1H), 3,69 (dd,  $J = 5,86, 19,78$  Hz, 1H), 2,33 – 2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,70 – 1,92 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  398  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,1 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClFN}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  398,143 encontrado 398,1434.

4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-8-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 5-cloro-2-fluorofenilo, R4 = 3-metilfenilo, R3 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 60)

45  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,80 (br.s., 3H), 7,64 – 7,7 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1H), 7,17 (t,  $J = 9,25$  Hz, 1H), 7,07 – 7,12 (m, 1H), 6,98 – 7,04 (m, 2H), 6,95 (d,  $J = 4,03$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J = 7,51$  Hz, 1H), 4,50

(br.s., 1H), 3,71 – 3,78 (m, 1H), 3,40 – 3,49 (m, 1H), 2,96 (d,  $J = 11,36$  Hz, 1H), 2,71 – 2,82 (m, 1H), 2,19 – 2,23 (m, 3H), 2,00 – 2,16 (m, 2H).

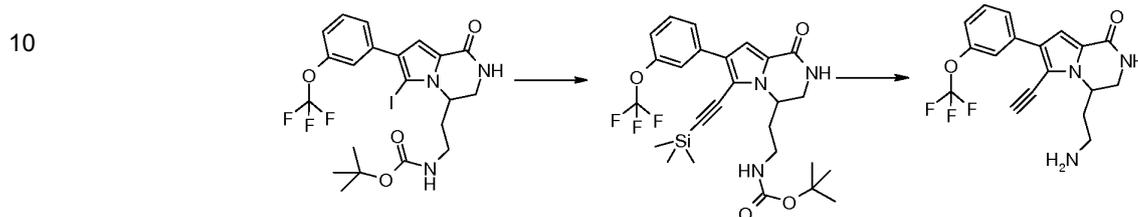
LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  398  $[M+H]^+$  t.r. 4,17 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{22}ClFN_3O$   $[M+H]^+$  398,143 encontrado 398,1445.

### 5 Ejemplo 20

4-(2-Aminoetil)-6-etinil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = etinilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 61)

Conv. h



15 Una mezcla de (2-{6-yodo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,177 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (24,8 mg, 0,035 mmol), yoduro de cobre (I) (33,7 mg, 0,177 mmol), 1-cloro-4-etinilbenceno (0,29 g, 2,15 mmol) y trietilamina (0,204 mL, 1,415 mmol) en 1,4-dioxano seco (4 mL) se desgasificó y se agitó 70 °C durante 24 horas, bajo atmósfera de argón. Se evaporó el disolvente bajo vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (DCM/AcOEt/EtOH 7/3/0,4), para obtener el compuesto (2-{1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-[(trimetilsilil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato (37 mg, 40% rendimiento).

20 Se disolvió el producto en DCM (2 mL) y se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (1 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, después de esto se evaporó el disolvente a sequedad. Se disolvió el residuo con MeOH y se trató con  $K_2CO_3$  (30 mg, 0,21 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron los volátiles bajo vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (DCM/MeOH/ $NH_4OH$  8/2/0,5) para dar el compuesto del título como un sólido verde 7 mg (28%).

25  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,90 (d,  $J = 5,00$  Hz, 1H), 7,76 – 7,84 (m, 2H), 7,54 (t,  $J = 8,06$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 7,93$  Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,53 – 4,66 (m, 1H), 3,77 (dd,  $J = 4,21, 13,49$  Hz, 1H), 3,42 (dd,  $J = 5,31, 13,00$  Hz, 2H), 2,61 – 2,86 (m, 2H), 1,80 – 2,05 (m, 2H).

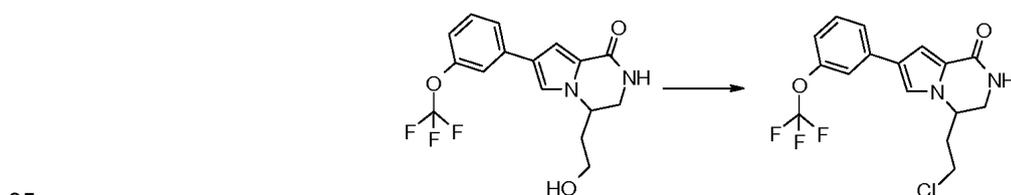
LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  364  $[M+H]^+$  t.r. 4,75 min.

30 HRMS (ESI) calculado para  $C_{18}H_{16}F_3N_3O$   $[M+H]^+$  364,1267 encontrado 364,1273.

### Ejemplo 21

4-(2-Cloroetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-Cl$ ] (comp 62)

Conv. c



40 Se añadió cloruro de mesilo (300  $\mu$ L, 3,859 mmol) y TEA (600  $\mu$ L, 8,17 mmol) a una solución de 4-(2-hidroxi)etil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (723 mg, 1,929 mmol) en DCM (10 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se lavó dos veces la mezcla de reacción con solución acuosa de bicarbonato sódico, y se secó la fase orgánica con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró bajo vacío. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (DCM/AcOEt/EtOH 6:4:0,5) para dar el compuesto del título como un sólido 260 mg (37%).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$ 7,73 (d,  $J = 2,93$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1H), 7,57 – 7,60 (m, 1H), 7,45 (t,  $J = 7,97$  Hz, 1H), 7,06 – 7,17 (m, 2H), 4,40 – 4,48 (m, 1H), 3,68 – 3,77 (m, 2H), 3,65 (td,  $J = 6,87, 11,17$  Hz, 1H), 3,40 (td,  $J = 4,03, 13,00$  Hz, 1H), 2,31 (qd,  $J = 6,90, 14,10$  Hz, 1H), 2,19 (qd,  $J = 6,96, 14,10$  Hz, 1H).

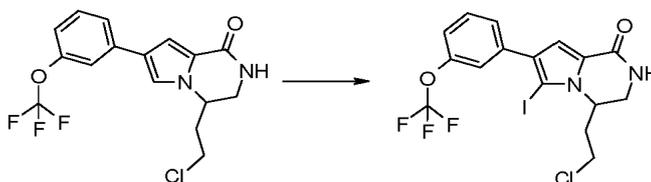
5 LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  359  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,65 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  359,0769 encontrado 359,0765.

#### Ejemplo 22

4-(2-Cloroetil)-6-yodo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = yodo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ ]

10 Conv. e



Se añadió yodo por porciones (183,94 mg, 0,725 mmol) a una solución de 4-(2-cloroetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (260 mg, 0,0725 mmol) y trifluoroacetato de plata (160 mg, 0,725 mmol) en diclorometano seco (10 mL) a 5 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente a la misma temperatura durante 1 h, se eliminó entonces el baño de hielo y se dejó calentar a t.a. y se dejó agitando hasta que análisis por HPLC reveló la desaparición del producto de partida (1 h). Se filtró el sólido, se lavó la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (solución acuosa al 5%) hasta que ocurrió la decoloración y se lavó finalmente con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 × 20 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM/AcOEt/EtOH 7/3/0,2 como eluyente para dar el compuesto del título (300 mg, 73% rendimiento) como un sólido marrón.

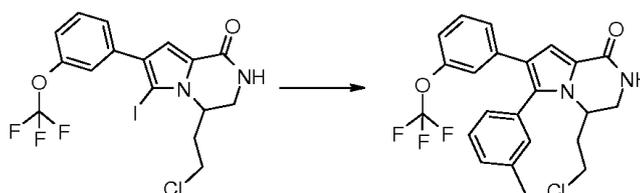
15

20 LCMS (Método 3 HPLC):  $m/z$  485  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,65 min.

#### Ejemplo 23

4-(2-Cloroetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ ] (comp 63)

Conv. g



25

A una solución de 4-(2-cloroetil)-6-yodo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (50 mg, 0,103 mmol) en 3 mL de 1,4-dioxano y 1 mL de agua, bajo atmósfera de argón, se añadieron posteriormente 18,2 mg (0,134 mmol) de ácido (3-metilfenil)borónico, 8,4 mg (0,010 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio complejo con DCM y 100 mg (0,310 mmol) de carbonato de cesio. Se calentó la mezcla a 80 °C durante 6 horas en un vial sellado. Se filtró la reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. Se particionó el crudo entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se eliminó el disolvente bajo vacío. Tras purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/AcOEt/EtOH 6/4/0,5) y purificación adicional mediante método 1 de HPLC/MS preparativo, se obtuvieron 1,15 mg (32%) del compuesto del título.

30

35

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$ 7,72 (d,  $J = 4,95$  Hz, 1H), 7,32 – 7,38 (m, 2H), 7,26 – 7,31 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d,  $J = 7,33$  Hz, 1H), 7,03 – 7,11 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,20 – 4,42 (m,  $J = 4,03$  Hz, 1H), 3,85 (dd,  $J = 3,66, 13,37$  Hz, 1H), 3,40 – 3,46 (m, 2H), 3,35 – 3,39 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,04 – 2,18 (m, 1H), 1,59 – 1,80 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  449  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 7,43 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{21}ClF_3N_2O_2$   $[M+H]^+$  449,1238 encontrado 449,124.

Trabajando de acuerdo con el mismo método, y utilizando el ácido borónico apropiado, se preparó el siguiente compuesto:

5 4-{4-(2-Cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il}benzoato de metilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-benzoato de metilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Cl] (comp 64)

Se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo (0,132 g, 0,268 mmol, 87%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,88 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,88 Hz, 2H), 7,33 – 7,38 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,04 – 7,13 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,45 (dt, *J* = 7,97, 3,89 Hz, 1H), 3,87 – 3,94 (m, 4H), 3,42 – 3,48 (m, 2H), 1,99 – 2,16 (m, 1H), 1,59 – 1,78 (m, 1H).

10 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 493  $[M+H]^+$  t.r. 6,77 min.

4-{4-(2-Cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il}benzaldehído [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-benzaldehído, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Cl] (comp 65)

El compuesto del título se aisló como un sólido naranja (75%).

15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 10,08 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 4,94 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,88 Hz, 2H), 7,35 – 7,38 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,07 – 7,13 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 4,45 – 4,51 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 13,46, 3,75 Hz, 1H), 3,40 – 3,50 (m, 3H), 2,11 (d, *J* = 5,68 Hz, 1H), 1,71 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 463  $[M+H]^+$  t.r. 6,48 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{19}ClF_3N_2O_3$   $[M+H]^+$  463,1031 encontrado 463,1022.

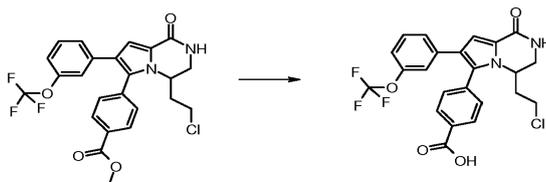
20 4-{4-(2-Cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-8-il}benzaldehído [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R4 = 4-benzaldehído, R3 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Cl] (comp 66)

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 463  $[M+H]^+$  t.r. 6,78 min.

#### Ejemplo 24

Ácido 4-{4-(2-cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il}benzoico [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = ácido 4-benzoico, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Cl] (comp 67)

25 Conv. I



30 Se añadió hidróxido de litio (0,022 g, 0,52 mmol) a una solución de 4-{4-(2-cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il}benzoato de metilo (0,130 g, 0,26 mmol) en THF-agua (1:1, 4 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó el disolvente (THF) bajo presión reducida y el residuo acuoso se diluyó con agua. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1M) hasta que ocurrió precipitación, se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,080 g, 63%).

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 8,01 (d, *J* = 8,43 Hz, 2H), 7,76 – 7,81 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,88 Hz, 2H), 7,33 – 7,39 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,05 – 7,12 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,38 – 4,49 (m, 1H), 3,90 (dd, *J* = 13,37, 3,66 Hz, 1H), 3,40 – 3,48 (m, 3H), 2,03 – 2,16 (m, 1H), 1,64 – 1,74 (m, 1H).

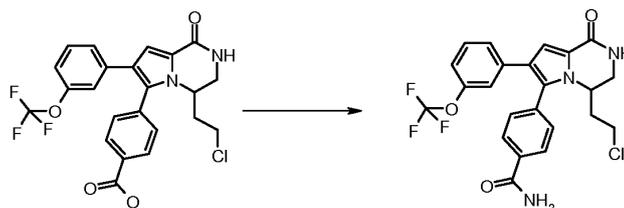
LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 479  $[M+H]^+$  t.r. 5,14 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{19}ClF_3N_2O_4$   $[M+H]^+$  479,0980 encontrado 479,0992.

#### Ejemplo 25

40 4-{4-(2-cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il}benzamida [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-benzamida, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Cl] (comp 68)

Conv. j



Se añadió cloruro amónico (0,025 g, 0,48 mmol) a una solución de ácido 4-{4-(2-cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-6-il}benzoico (0,040 g, 0,080 mmol), DIPEA (0,062 g, 0,48 mmol) y TBTU (0,040 g, 0,124 mmol) en DMF (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas, se concentró a sequedad y se disolvió el residuo con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se purificó el crudo mediante el método preparativo 2 de HPLC, proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,010 g, 25%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,06 (br.s., 1H), 7,97 (d, *J* = 8,61 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,45 – 7,52 (m, 2H), 7,44 (br.s., 1H), 7,30 – 7,37 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 13,46, 3,94 Hz, 1H), 3,38 – 3,49 (m, 3H), 2,04 – 2,16 (m, 1H), 1,63 – 1,77 (m, 1H).

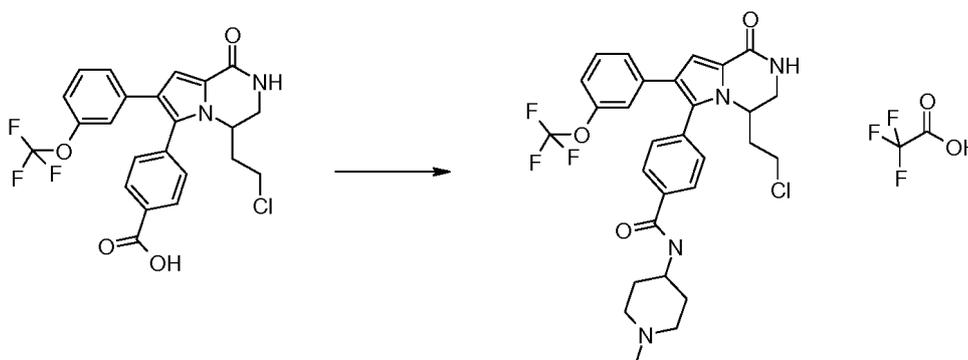
LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 478 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,44 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 478,1140 encontrado 478,1139.

#### Ejemplo 26

4-{4-(2-Cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-6-il}-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida trifluoroacetato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 4-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Cl] (comp 69)

Conv. J



Se añadió una solución de EDCI (0,024 g, 0,125 mmol) en DCM (1 mL) a una solución de ácido 4-{4-(2-cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-6-il}benzoico (0,040 g, 0,080 mmol), DIPEA (0,080 g, 0,625 mmol), HOBT (0,0168 g, 0,125 mmol) y 1-metilpiperidina-4-amina (0,029 g, 0,25 mmol) en DMF (1 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas, se eliminaron los disolventes bajo vacío, se seccionó el residuo entre DCM y agua, se secó la fase orgánica y la purificación del crudo mediante método preparativo 2 de HPLC proporcionó el compuesto del título (0,014 g, 29%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,15 – 9,41(m, 1H), 8,29 – 8,62 (m, 1H), 7,89 – 8,03 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 4,94 Hz, 1H), 7,45 – 7,58 (m, 2H), 7,28 – 7,38 (m, 1H), 7,15 – 7,22 (m, 1H), 7,03 – 7,13 (m, 2H), 6,81 – 7,01 (m, 1H), 4,43 (m, *J* = 3,48 Hz, 1H), 3,98 – 4,21 (m, 1H), 3,86 – 3,93 (m, 1H), 3,43 – 3,52 (m, 5H), 3,04 – 3,15 (m, 2H), 2,74 – 2,84 (m, 3H), 2,11 (ddt, *J* = 14,29, 8,65, 5,56, 5,56 Hz, 1H), 2,00 – 2,08 (m, 2H), 1,63 – 1,84 (m, 3H).

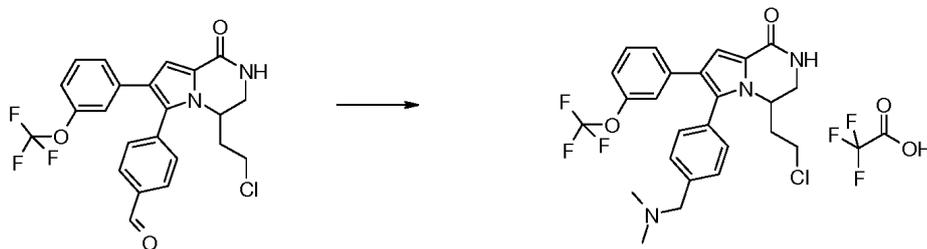
LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 575 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,99 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 575,2032 encontrado 575,2036.

#### Ejemplo 27

4-(2-Cloroetil)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazin-1(2*H*)-ona trifluoroacetato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Cl] (comp 70)

Conv. k



Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una solución de 4-{{4-(2-cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il}benzaldehído (0,050 g, 0,108 mmol) dimetilamina (0,160 ml, 0,324 mmol) y ácido acético (6  $\mu$ L, 0,108 mmol) en THF seco (1 mL). Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (0,020 g, 0,324 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el disolvente, se particionó el residuo entre DCM y agua, la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a sequedad. La purificación del crudo mediante el método preparativo 2 de HPLC proporcionó el compuesto del título:

(0,039 g, 58%)

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,73 (br.s., 1H), 7,79 (d,  $J = 4,94$  Hz, 1H), 7,58 – 7,62 (m, 2H), 7,53 – 7,56 (m, 2H), 7,34 – 7,39 (m, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1H), 7,08 – 7,12 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,41 – 4,45 (m, 1H), 4,30 – 4,40 (m, 2H), 3,89 (dd,  $J = 13,37, 3,85$  Hz, 1H), 3,41 – 3,51 (m, 3H), 2,74 (dd,  $J = 11,26, 4,49$  Hz, 6H), 2,13 (dd,  $J = 13,99, 9,32, 4,83$  Hz, 1H), 1,70 (ddt,  $J = 14,38, 9,57, 5,06, 5,06$  Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  492  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,21 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  492,1660 encontrado 492,1651.

Trabajando de acuerdo con el mismo método, y utilizando la amina apropiada, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(2-Cloroetil)-6-{{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I),  $\text{R}_2 = 3$ -(trifluorometoxi)fenilo,  $\text{R}_3 = 4$ -[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ ] (comp 71)

(0,035 g, 59%)

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,98 – 9,83 (br.s., 1H), 7,76 (d,  $J = 4,76$  Hz, 1H), 7,43 – 7,46 (m, 2H), 7,38 – 7,42 (m, 2H), 7,34 – 7,37 (m, 1H), 7,29 – 7,32 (m, 1H), 7,04 – 7,11 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,36 – 4,43 (m, 1H), 3,87 (dd,  $J = 13,28, 3,94$  Hz, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,29 – 3,47 (m, 3H), 2,84 – 3,13 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,35 – 2,47 (m, 4H), 2,12 (td,  $J = 9,16, 4,95$  Hz, 1H), 1,69 (td,  $J = 9,57, 4,67$  Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  547  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,34 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  547,2082 encontrado 547,2073.

4-(2-Cloroetil)-8-{{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I),  $\text{R}_2 = 3$ -(trifluorometoxi)fenilo,  $\text{R}_4 = 4$ -[(dimetilamino)metil]fenilo,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ ] (comp 72)

(0,00195 g, 3,7%)

LCMS (Método 3 HPLC):  $m/z$  492  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,0 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  492,1660 encontrado 492,1659.

4-(2-Cloroetil)-8-{{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I),  $\text{R}_2 = 3$ -(trifluorometoxi)fenilo,  $\text{R}_4 = 4$ -[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ ] (comp 73)

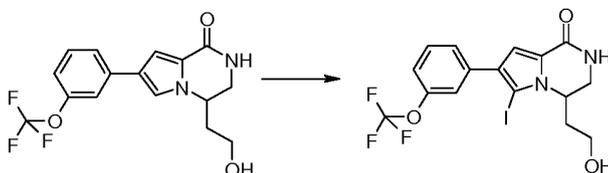
LCMS (Método 3 HPLC):  $m/z$  547  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,1 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  547,2082 encontrado 547,2086.

Ejemplo 28

4-(2-Hidroxi-etil)-6-yodo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = yodo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH]

Conv. e



5

Se añadió yodo por porciones (0,298 g, 1,17 mmol) a una solución de 4-(2-hidroxi-etil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (0,400 g, 1,176 mmol) y trifluoroacetato de plata en DCM seco (15 mL) a 5 °C. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 hora, se retiró entonces el baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente (1 h). Se filtró el sólido, se lavó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (solución acuosa 5%) hasta que ocurrió la decoloración y se lavó finalmente con agua. Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para obtener el compuesto del título (0,427 g, 78%) como un sólido blanco.

10

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,56 – 7,60 (m, 1H), 7,52 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,76 (t, J = 5,13 Hz, 1H), 4,41 – 4,50 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 3,85, 13,37 Hz, 1H), 3,50 – 3,60 (m, 3H), 1,82 – 1,90 (m, 1H), 1,72 (qd, J = 6,89, 10,83 Hz, 1H).

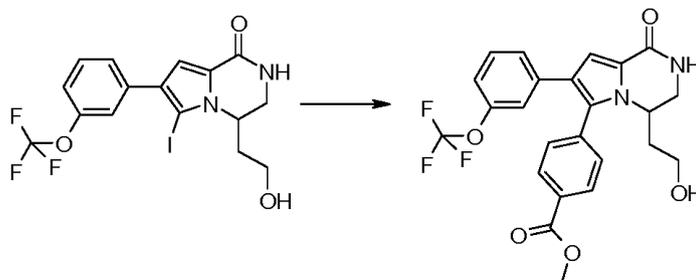
15 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 467 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,67 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 467,0074 encontrado 467,0085.

Ejemplo 29

4-{4-(2-Hidroxi-etil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-6-il}benzoato de metilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-metilcarboxifenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 74)

20 Conv. g



25

Se añadieron posteriormente carbonato de cesio (0,567 g, 1,73 mmol), ácido [4-(metoxicarbonil)fenil]borónico (0,134 g, 0,75 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (0,023 g, 0,029 mmol) complejoado con diclorometano a una solución de 4-(2-hidroxi-etil)-6-yodo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (0,270 g, 0,579 mmol) en 1,5 mL de 1,4-dioxano y 0,5 mL de agua, bajo atmósfera de argón. Se calentó la mezcla a 80° durante 2 horas en un vial sellado. Se filtró la reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. Se particionó 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, 9/0,4) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0,211 g, 77%).

30

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,03 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,33 – 7,37 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,31 – 4,40 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 – 3,86 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 5,13, 13,19 Hz, 1H), 3,07 – 3,22 (m, 2H), 1,72 – 1,83 (m, 1H), 1,37 – 1,49 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 475 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,15 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 475,1476 encontrado 475,1470.

35 Trabajando de acuerdo con el mismo método, y utilizando el ácido borónico apropiado, se preparó el siguiente compuesto:

4-{4-(2-Hidroxietil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il}benzaldehído [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-formilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 75)

Se obtuvo el compuesto del título con un 59% de rendimiento.

5 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□10,08 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,56 – 7,68 (m, 2H), 7,31 – 7,43 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,17 – 4,46 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 3,85, 13,19 Hz, 1H), 3,38 – 3,49 (m, 1H), 3,15 – 3,23 (m, 1H), 3,11 (qd, J = 5,64, 11,10 Hz, 1H), 1,65 – 1,86 (m, 1H), 1,27 – 1,56 (m, 1H).

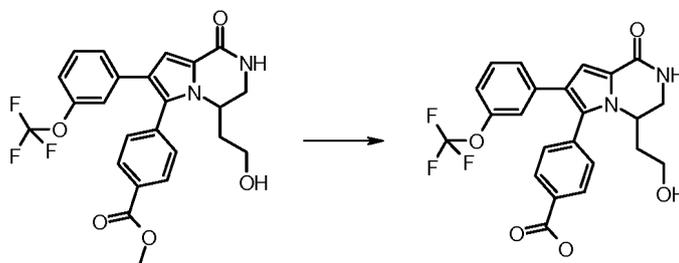
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 445 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,85 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 445,137 encontrado 445,1358.

### 10 Ejemplo 30

Ácido 4-{4-(2-hidroxietil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il}benzoico [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = ácido 4-benzoico, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 76)

Conv. i



15 Se añadió hidróxido de litio (0,053 g, 1,26 mmol) a una solución de 4-{4-(2-hidroxietil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il}benzoato de metilo (0,200 g, 0,42 mmol) en THF/agua (1:1, 4 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó el THF bajo presión reducida y se diluyó el residuo acuoso con agua. Se aciduló la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M) hasta que ocurrió la precipitación, se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó bajo vacío, para dar el compuesto del título

20 como un sólido marrón (0,169 g, 87%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□13,17 (br.s., 1H), 8,00 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,77 – 7,82 (m, 1H), 7,47 – 7,52 (m, 2H), 7,33 – 7,38 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,40 (t, J = 4,88 Hz, 1H), 4,29 – 4,38 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 3,74 Hz, 1H), 3,39 – 3,46 (m, 1H), 3,06 – 3,24 (m, 2H), 1,72 – 1,84 (m, 1H), 1,36 – 1,49 (m, 1H).

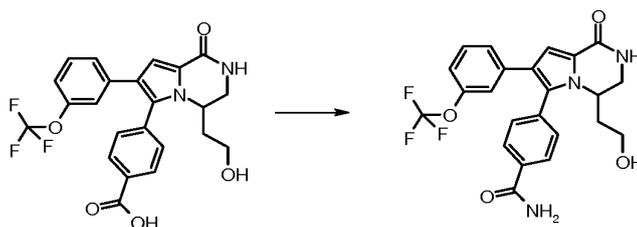
25 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 461 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,78 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 461,1319 encontrado 461,1327.

### Ejemplo 31

30 4-{4-(2-hidroxietil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il}benzamida [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-benzamida, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 77)

Conv. j



Se añadió cloruro amónico (0,027 g, 0,52 mmol) a una solución de ácido 4-{4-(2-hidroxietil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il}benzoico (0,040 g, 0,087 mmol), DIPEA (0,067 g, 0,52

mmol) y TBTU (0,042 g, 0,13 mmol) en DMF (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura de ambiente durante 12 horas, se concentró a sequedad, se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se purificó el crudo mediante método preparativo 2 de HPLC, proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja (0,030 g, 0,065 mmol, 75%).

- 5 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 8,06 (br.s., 1H), 7,96 (d, *J* = 8,43 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,24 Hz, 3H), 7,32 – 7,37 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,21 – 4,43 (m, 2H), 3,82 (dd, *J* = 3,85, 13,00 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 5,68, 12,45 Hz, 1H), 3,16 – 3,24 (m, 1H), 3,07 – 3,15 (m, 1H), 1,71 – 1,82 (m, 1H), 1,38 – 1,51 (m, 1H).

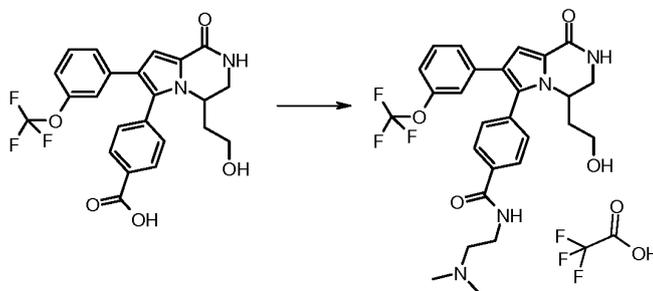
LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 460 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,02 min.

- 10 HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 460,1479 encontrado 460,1479.

### Ejemplo 32

N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{4-(2-hidroxi)etil}-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-6-il}benzamida trifluoroacetato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = N-[2-(dimetilamino)etil]-4-benzamida, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 78)

- 15 Conv. j



Se añadió una solución de EDC HCl (0,025 g, 0,13 mmol) en DCM (1 mL) a una solución de ácido 4-{4-(2-hidroxi)etil}-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-6-il}benzoico (0,040 g, 0,087 mmol), DIPEA (0,056 g, 0,434 mmol), HOBT (0,017 g, 0,13 mmol) y dimetilamina (0,023 g, 0,261 mmol) en DMF (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas; se eliminó el disolvente bajo vacío, se particionó el residuo entre DCM y agua, se secó la fase orgánica y la purificación del crudo mediante método preparativo HPLC 2 proporcionó el compuesto del título (0,008 g, 0,014 mmol, 17%).

- 25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 9,30 (br.s., 1H), 8,77 (t, *J* = 5,49 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,30 – 7,36 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,71 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,25 – 4,36 (m, 1H), 3,83 (dd, *J* = 3,66, 13,19 Hz, 1H), 3,58 – 3,65 (m, 2H), 3,43 (dd, *J* = 5,13, 13,00 Hz, 1H), 3,25 – 3,31 (m, 2), 3,17 – 3,24 (m, 1H), 3,07 – 3,14 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 4,58 Hz, 6H), 1,69 – 1,82 (m, 1H), 1,45 (dt, *J* = 7,33, 12,73 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 531 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,51 min.

- 30 HRMS (ESI) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 460,2214 encontrado 460,2291.

Trabajando de acuerdo con el mismo método, y utilizando la amina apropiada, se prepararon los siguientes compuestos:

4-{4-(2-hidroxi)etil}-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-6-il}-N,N-dimetilbenzamida [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = N,N-dimetilbenzamida, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 79)

- 35 El compuesto del título se obtuvo tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (40%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 7,73 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,46 – 7,50 (m, 2H), 7,41 – 7,44 (m, 2H), 7,34 – 7,39 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,32 (td, *J* = 4,42, 8,93 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 3,85, 13,00 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 5,49, 13,00 Hz, 1H), 3,21 (ddd, *J* = 6,14, 7,46, 10,94 Hz, 1H), 3,09 – 3,15 (m, 1H), 3,00 (br.s., 3H), 2,92 (s, 3H), 1,75 – 1,86 (m, 1H), 1,40 – 1,52 (m, 1H).

- 40 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 488 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,55 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 488,1792 encontrado 488,1793.

4-{4-(2-hidroxietil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6-il]-N-metilbenzamida [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = N-metilbenzamida, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 80)

El compuesto del título se obtuvo tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (58%).

5 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,53 (q, J = 4,33 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,72 – 7,76 (m, 1H), 7,43 – 7,48 (m, 2H), 7,30 – 7,36 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 6,91 – 6,98 (m, 1H), 4,25 – 4,36 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 3,75, 13,10 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 5,31, 13,00 Hz, 1H), 3,15 – 3,23 (m, 1H), 3,04 – 3,15 (m, 1H), 2,81 (d, J = 4,58 Hz, 3H), 1,68 – 1,85 (m, 1H), 1,36 – 1,51 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 474 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,2 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 474,1635 encontrado 474,1641.

10 4-{4-(2-hidroxietil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 81)

El compuesto del título se obtuvo tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (87%).

15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,23 (br.s., 1H), 8,56 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,45 – 7,50 (m, 2H), 7,34 (quind, J = 3,97, 7,93 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,08 – 7,12 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,32 (td, J = 4,42, 8,93 Hz, 1H), 4,12 – 4,20 (m, 1H), 3,99 – 4,09 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 3,94, 13,28 Hz, 1H), 3,06 – 3,55 (m, 8H), 2,78 (d, J = 4,58 Hz, 3H), 1,98 – 2,10 (m, 2H), 1,68 – 1,86 (m, 2H).

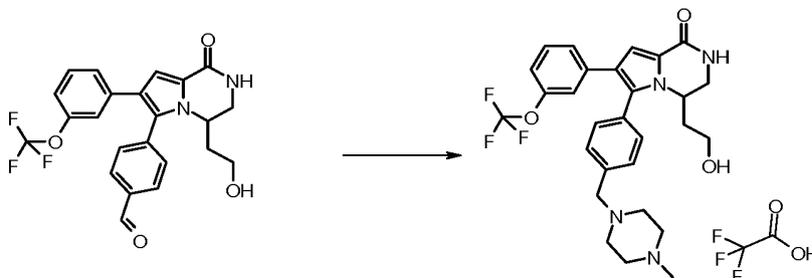
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 557 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,52 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 557,237 encontrado 557,237.

## 20 Ejemplo 33

4-(2-Hidroxietil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrololo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 82)

Conv. k



25 Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una solución de 4-{4-(2-hidroxietil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6-il}benzaldehído (0,037 g, 0,083 mmol), 1-metilpiperazina (0,025 g, 0,249 mmol) y ácido acético (0,005 g, 0,083 mmol) en THF seco. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (0,0157 g, 0,25 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el disolvente, se partió el residuo entre DCM y agua, se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación del crudo mediante el método preparativo 2 de HPLC proporcionó el compuesto del título (0,026 g, 0,049 mmol, 59%).

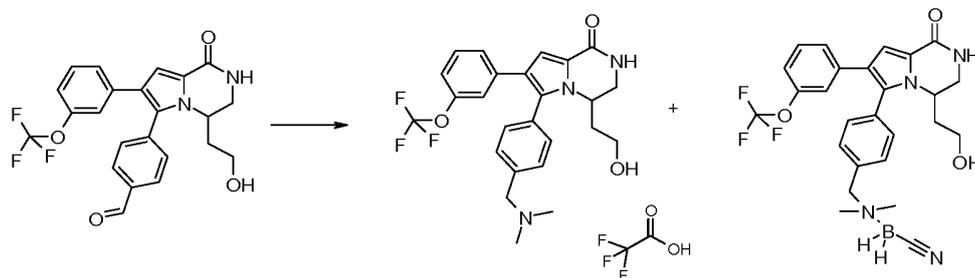
30 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,46 (br.s., 1H), 7,72 (d, J = 4,94 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,33 – 7,39 (m, 3H), 7,29 – 7,32 (m, 1H), 7,06 – 7,10 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,21 – 4,30 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 3,85, 13,19 Hz, 1H), 3,69 (br.s., 2H), 3,21 (ddd, J = 6,04, 7,60, 10,90 Hz, 2H), 3,11 (td, J = 5,91, 11,26 Hz, 2H), 2,90 – 3,07 (m, 4H), 2,79 (br.s., 3H), 2,27 – 2,47 (m, 2H), 1,71 – 1,82 (m, 1H), 1,40 – 1,51 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 529 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,76 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 529,2421 encontrado 529,2413.

Trabajando de acuerdo con el mismo método, y utilizando una amina apropiada, se preparó el siguiente compuesto:

6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(2-hidroxi-etil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 83)



5 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(2-hidroxi-etil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato se obtuvo tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (17%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,70 (br.s., 1H), 7,78 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,47 – 7,53 (m, 2H), 7,34 – 7,38 (m, 1H), 7,27 – 7,31 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,24 – 4,48 (m, 4H), 3,82 (dd, J = 3,74, 13,19 Hz, 1H), 3,04 – 3,23 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 4,58, 13,57 Hz, 6H), 1,70 – 1,86 (m, 1H), 1,34 – 1,51 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 474 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,64 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 474,1999 encontrado 474,1998.

Se obtuvo (ciano)[6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(2-hidroxi-etil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona]dihidroburo después de purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (9%).

15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,73 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,42 – 7,47 (m, 2H), 7,33 – 7,37 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,01 – 7,11 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,33 (t, J = 4,95 Hz, 1H), 4,25 – 4,32 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,81 (dd, J = 3,94, 13,10 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 5,22, 12,73 Hz, 1H), 3,16 – 3,24 (m, 1H), 3,10 (qd, J = 5,73, 11,01 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 4,03 Hz, 6H), 1,56 – 1,96 (m, 3H), 1,44 (qd, J = 6,44, 12,36 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 512 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,99 min.

20 HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 512,2316 encontrado 512,2305.

4-(2-Hidroxi-etil)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(hidroximetil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH] (comp 84)

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,70 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,32 (td, J = 4,03, 8,06 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,30 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,68 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 5,04 Hz, 1H), 4,28 (td, J = 4,24, 8,93 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 3,94, 13,10 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 5,13, 12,45 Hz, 1H), 3,18 – 3,24 (m, 1H), 3,07 – 3,16 (m, 1H), 1,71 – 1,82 (m, 1H), 1,41 – 1,54 (m, 1H).

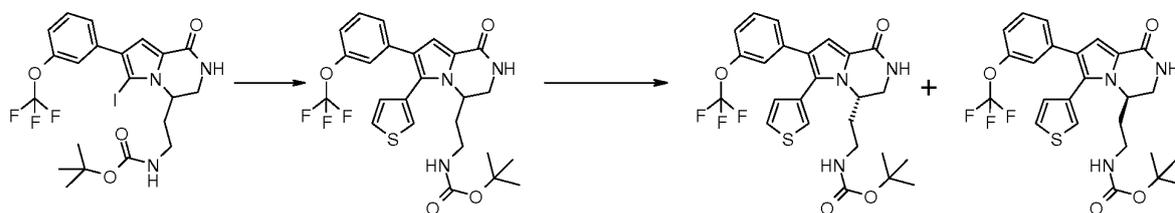
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 447 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,39 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 447,1526 encontrado 447,1518.

30 Ejemplo 34

(2-{(4S)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Conv. g



A una solución de (2-{6-yodo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,177 mmol) en 3 mL de 1,4-dioxano y 1 mL de agua, se añadieron posteriormente, bajo atmósfera de argón, (67,9 mg, 0,531 mmol) de ácido 3-tienilborónico, 7,2 mg (0,009 mmol) de

5 Se calentó la mezcla a 80 °C durante 1 hora en un vial sellado. Se filtró la reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. Se particionó el crudo entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente bajo vacío. Después de purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/AcOEt/EtOH 6/4/0,5), y tras purificación mediante método preparativo 1 de HPLC/MS, se obtuvieron 50 mg (54%) de (2-{1-oxo-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-

10 tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *tert*-butilo.

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 522 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 2,75 min.

Se han obtenido enantiómeros puros (99% e.e.) mediante HPLC-quiral preparativo mediante el uso de ChiralPack AD 250×20 mm 10 μm como sistema de columna y n-hexano/etanol 85:15 como eluyentes. Se asignó la configuración del centro estereogénico mediante comparación con el compuesto del ejemplo 39 sintetizado a partir

15 ácido L-aspártico ópticamente puro (esquema 5 de las preparaciones K, L, M, N, O, P, Q y ejemplos 6 y 38).

(2-{(4S)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Primer pico eluido: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,62 – 7,80 (m, 3H), 7,21 – 7,40 (m, 2H), 7,09 (td, J = 1,14, 8,21 Hz, 1H), 7,00 – 7,06 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,64 (t, J = 5,80 Hz, 1H), 4,11 – 4,28 (m, 1H), 3,65 – 3,80 (m, 1H), 3,36 – 3,44 (m, 1H), 2,75 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 1,69 – 1,91 (m, 1H), 1,56 (dd, J = 4,88, 13,18 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

20

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 522 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,3 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 544,1488 encontrado 544,1474.

(2-{(4R)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

25 Segundo pico eluido: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,63 – 7,75 (m, 3H),

7,33 – 7,40 (m, 1H), 7,20 – 7,31 (m, 1H), 7,09 (td, J = 1,25, 8,12 Hz, 1H), 7,00 – 7,05 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,64 (t, J = 5,61 Hz, 1H), 4,08 – 4,28 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 3,17, 13,30 Hz, 1H), 3,36 – 3,44 (m, 1H), 2,69 – 2,83 (m, J = 5,49 Hz, 2H), 1,70 – 1,93 (m, 1H), 1,47 – 1,68 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).

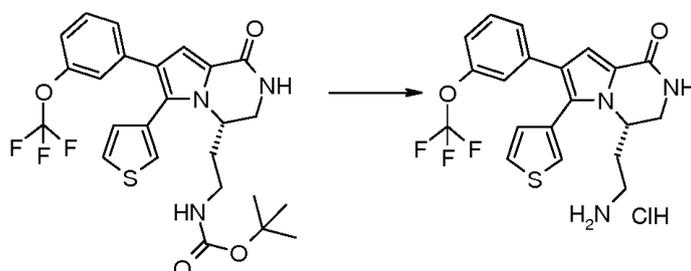
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 522 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,28 min.

30 HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 544,1488 encontrado 544,1487.

### Ejemplo 35

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu] (comp 85)

Conv. r



35 Una solución de (2-{(4S)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il}etil)carbamato de *tert*-butilo (25 mg, 0,038 mmol) HCl 4M en 1,4-dioxano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis de HPLC reveló la desaparición del producto de partida. Se evaporó el disolvente a sequedad bajo presión reducida, se trató el producto con éter dietílico y se decantó para dar el compuesto del título como un

40 sólido blanco 15 mg (88%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,70 – 7,82 (m, 3H), 7,63 (t,  $J = 4,88$  Hz, 3H), 7,34 – 7,42 (m, 1H), 7,29 (td,  $J = 1,19, 8,00$  Hz, 1H), 7,11 (td,  $J = 1,21, 8,09$  Hz, 1H), 7,05 – 7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,28 – 4,37 (m, 1H), 3,80 (dd,  $J = 3,78, 13,43$  Hz, 1H), 1,68 – 2,03 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 422  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,11 min.

5 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422,1145 encontrado 422,1156.

Operando de forma análoga, se obtuvo el siguiente compuesto:

(4R)-4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 86)

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,72 – 7,82 (m, 3H), 7,61 (t,  $J = 5,80$  Hz, 3H), 7,34 – 7,41 (m, 1H), 7,23 – 7,32 (m, 1H), 7,11 (td,  $J = 1,17, 8,03$  Hz, 1H), 7,06 – 7,09 (m, 2H), 6,93 – 6,98 (m,  $J = 0,73$  Hz, 1H), 4,23 – 4,39 (m, 1H), 3,77 – 3,85 (m, 1H), 1,71 – 2,03 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 422  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,08 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422,1145 encontrado 422,1160.

#### Ejemplo 36

15 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 87) y

(4R)-4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 88)

20 El compuesto 4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato preparado de acuerdo con el ejemplo 11 se resolvió mediante HPLC-quiral utilizando ChiralPack AD 250×20 mm 10  $\mu\text{m}$  como sistema de columna y n-hexano/etanol 85:15 como eluyentes. Se asignó la configuración del centro estereogénico mediante comparación con el compuesto del ejemplo 40 sintetizado partiendo de ácido L-aspartico ópticamente puro (esquema 5 preparaciones K, L, M, N, O, P, Q y ejemplos 6, 38 y 39).

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona

25 Primer pico eluido,  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,70 (d,  $J = 4,88$  Hz, 1H), 7,45 – 7,51 (m, 4H), 7,31 – 7,40 (m, 4H), 7,23 – 7,28 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,26 – 4,34 (m, 1H), 3,80 (dd,  $J = 4,09, 13,00$  Hz, 1H), 2,24 (t,  $J = 7,14$  Hz, 2H), 1,64 – 1,75 (m, 1H), 1,36 – 1,47 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 416  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,09 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  416,158 encontrado 416,160.

30 (4R)-4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona

Segundo pico eluido,  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,71 (d,  $J = 4,76$  Hz, 1H), 7,45 – 7,53 (m, 2H), 7,19 – 7,41 (m, 3H), 6,99 – 7,11 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,24 – 4,37 (m, 1H), 3,81 (dd,  $J = 3,78, 12,69$  Hz, 1H), 1,93 – 2,40 (m, 2H), 1,40 – 1,81 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 416  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,11 min.

35 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  416,158 encontrado 416,160.

(4R)-4-(2-cloroetil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ ]

40  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,72 (d,  $J = 4,95$  Hz, 2H), 7,37 – 7,45 (m, 2H), 7,27 – 7,37 (m, 4H), 7,04 – 7,09 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,36 – 4,42 (m, 1H), 3,86 (dd,  $J = 3,94, 13,28$  Hz, 1H), 3,46 – 3,53 (m, 2H), 3,36 – 3,45 (m, 3H), 2,19 – 2,47 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 2,07 – 2,12 (m, 1H), 1,64 – 1,75 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 547  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 5,33 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  547,2082 encontrado 547,2086.

45 (4S)-4-(2-cloroetil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ ] (comp 106)

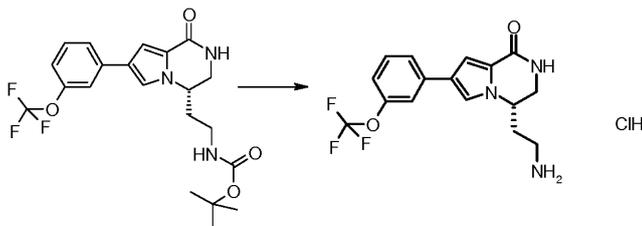
LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  547  $[M+H]^+$  t.r. 5,34 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{26}H_{31}ClF_3N_4O_2$   $[M+H]^+$  547,2082 encontrado 547,2088.

### Ejemplo 37

5 (4S)-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 89)

Conv. r



10 Una solución de (2-((4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato (0,036 g, 0,08 mmol) en HCl 4M en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente bajo vacío, dando el compuesto del título como un sólido blanco (0,027 g, 97%).

$^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,85 (br.s., 3H), 7,75 (d,  $J = 3,48$  Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (t,  $J = 7,97$  Hz, 1H), 7,09 – 7,18 (m, 2H), 4,37 – 4,51 (m,  $J = 3,66$  Hz, 1H), 3,71 (dd,  $J = 3,75, 12,73$  Hz, 1H), 3,30 – 3,38 (m, 1H), 2,85 – 2,97 (m, 1H), 2,68 – 2,80 (m, 1H), 1,97 – 2,14 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  340  $[M+H]^+$  t.r. 4,51 min.

15 HRMS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{17}F_3N_3O_2$   $[M+H]^+$  340,1268 encontrado 340,1267.

De acuerdo con la misma metodología, se prepararon los siguientes compuestos:

(4S)-4-(2-aminoetil)-7-(6-aminopiridin-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 6-aminopiridin-3-ilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ]

20  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  8,22 (d,  $J = 2,20$  Hz, 2H), 7,85 – 8,06 (m, 5H), 7,77 (m, 1H), 7,65 – 7,69 (m, 1H), 7,12 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 9,71$  Hz, 1H), 4,38 – 4,50 (m, 1H), 3,68 (dd,  $J = 3,11, 13,37$  Hz, 1H), 2,83 – 2,94 (m, 1H), 2,69 – 2,80 (m, 1H), 1,98 – 2,13 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  272  $[M+H]^+$  t.r. 3,21 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{14}H_{16}N_5O$   $[M+H]^+$  272,1506 encontrado 272,1508.

25 (4S)-4-(3-aminopropil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 90)

$^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,69 – 7,78 (m,  $J = 12,09$  Hz, 3H), 7,66 – 7,68 (m, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,69$  Hz, 1H), 7,55 (br.s., 1H), 7,46 (t,  $J = 7,97$  Hz, 1H), 7,04 – 7,17 (m, 2H), 4,31 (br.s., 1H), 3,68 (dd,  $J = 3,39, 12,55$  Hz, 1H), 2,69 – 2,90 (m, 2H), 1,84 – 1,96 (m,  $J = 10,99$  Hz, 1H), 1,77 (dt,  $J = 5,31, 10,26$  Hz, 1H), 1,59 – 1,67 (m,  $J = 8,97$  Hz, 1H), 1,54 (dd,  $J = 6,23, 10,62$  Hz, 1H).

30 LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  354  $[M+H]^+$  t.r. 4,86 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{17}H_{19}N_3O_2F_3Cl$   $[M+H]^+$  354,1424 encontrado 354,1424.

(4S)-4-(3-aminopropil)-7-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-clorofenilo, R3 = R4 = H, A =  $-CH_2-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 91)

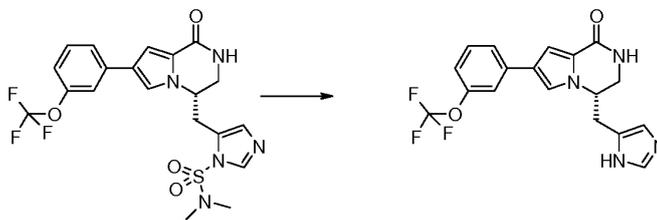
35  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,67 – 7,85 (m, 7H), 7,65 (d,  $J = 7,33$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1H), 7,36 (t,  $J = 7,60$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,97$  Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,30 (br.s., 1H), 3,68 (dd,  $J = 3,21, 12,36$  Hz, 2H), 2,72 – 2,88 (m,  $J = 7,88, 17,40$  Hz, 2H), 1,84 – 1,97 (m, 1H), 1,72 – 1,82 (m, 1H), 1,47 – 1,67 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  304  $[M+H]^+$  t.r. 4,42 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{19}N_3OCl_2$   $[M+H]^+$  304,1211 encontrado 304,1209.

### Ejemplo 37a

(4S)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>-1H-imidazol-4-ilo] (comp 107)



5 Se disolvió N,N-dimetil-4-((4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)metil)-1H-imidazol-1-sulfonamida en una mezcla 1:1 de agua (2 mL) y HCl 4N en dioxano (2 mL) y se calentó a 75 °C hasta que se completó la desprotección. Después de evaporar bajo vacío, la purificación mediante HPLC-RP proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,00 (br.s., 1H), 7,72 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 – 7,47 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,14 (d, J = 1,65 Hz, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,17 – 3,27 (m, 2H).

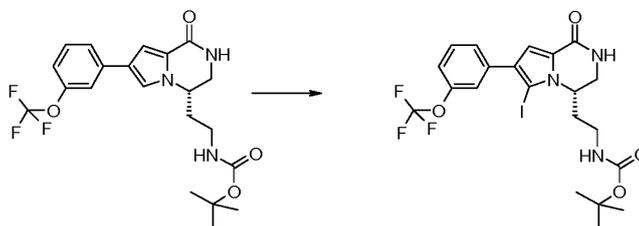
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 377 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,02 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 377,122 encontrado 377,1213.

#### Ejemplo 38

15 (2-((4S)-6-yodo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = I, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Conv. e



20 Se añadió yodo (0,488 g, 1,92 mmol) por porciones a una solución de (2-((4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,845 g, 1,92 mmol) y trifluoroacetato de plata (0,425 g, 1,92 mmol) en DCM seco (20 mL) a 5 °C. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 hora, se eliminó el baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente (1 h). Se filtró el sólido, se lavó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (solución acuosa 5%) hasta que ocurrió la decoloración y finalmente se lavó con agua. Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (0,976 g, 1,72 mmol, 90%).

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,78 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,56 – 7,60 (m, 1H), 7,54 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,52 (br.s., 1H), 7,29 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (t, J = 5,49 Hz, 1H), 4,36 – 4,44 (m, 1H), 3,68 – 3,73 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 4,85, 13,46 Hz, 1H), 2,95 – 3,13 (m, 2H), 1,79 – 1,88 (m, 1H), 1,63 – 1,72 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 588 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,98 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>I N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 588,0577 encontrado 588,0571.

30 De acuerdo con la misma metodología pero empleando (3-((4S)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)propil)carbamato de *tert*-butilo, se preparó el siguiente compuesto:

(3-((4S)-6-yodo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)propil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = I, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,78 (d, J = 5,31 Hz, 1H),

35 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 580 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,90 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>I N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 580,0915 encontrado 580,0909.

(4S)-6-yodo-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = Hal = I, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 465 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,87 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 465,0282 encontrado 465,0273.

5 (4S)-6-yodo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = Hal = I, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>-1H-imidazol-4-il]

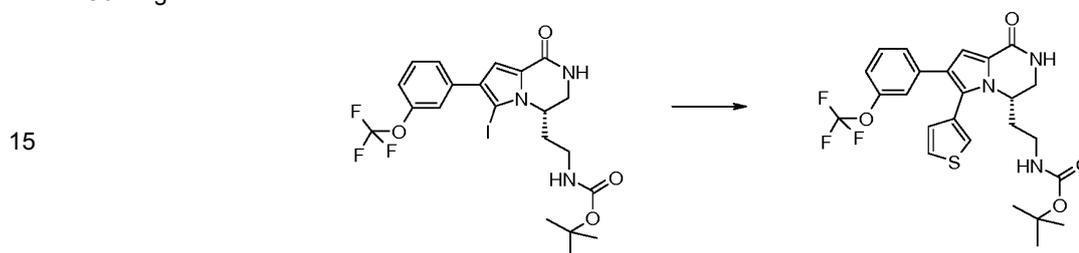
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 610 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,29 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 610,0228 encontrado 610,0233.

### Ejemplo 39

10 (2-((4S)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Conv. g



20 Se añadieron posteriormente a una solución de (2-((4S)-6-yodo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,100 g, 0,177 mmol) en 3 mL de 1,4-dioxano y 1 mL de agua, bajo atmósfera de argón, carbonato de cesio (0,173 g, 0,53 mmol), ácido tiofen-3-il borónico (0,034 g, 0,265 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (0,0076 g, 0,008 mmol) complejado con diclorometano. Se calentó la mezcla a 80 °C durante 2 horas en un vial sellado. Se filtró la reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. Se particionó el crudo entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente bajo vacío. Purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9/0,3), seguida de purificación mediante método preparativo 2 de HPLC, rindió el compuesto del título (0,056 g, 0,11 mmol, 61%).

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,71 (dd, J = 2,84, 4,85 Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 1,28, 2,93 Hz, 1H), 7,34 – 7,40 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,07 – 7,11 (m, 1H), 7,01 – 7,05 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,64 (t, J = 5,59 Hz, 1H), 4,20 (td, J = 4,28, 8,47 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 3,30, 13,55 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 2,65 – 2,82 (m, 2H), 1,80 (dt, J = 7,05, 13,87 Hz, 1H), 1,47 – 1,62 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).

30 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 522 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,3 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 522,1669 encontrado 522,1666.

Trabajando de acuerdo con el mismo procedimiento, y utilizando el ácido borónico apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

35 (2-((4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Se obtuvo el compuesto del título tras purificación mediante el método preparativo 2 de HPLC (56%).

40 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,72 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,45 – 7,52 (m, 3H), 7,30 – 7,39 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,03 – 7,08 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,52 – 6,58 (m, 1H), 4,18 (br.s., 1H), 3,73 – 3,82 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 12,55, 5,04 Hz, 1H), 2,65 – 2,72 (m, 2H), 1,68 – 1,82 (m, 1H), 1,49 (dd, J = 12,73, 4,85 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 538 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 7,06 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>NaN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 538,1924 encontrado 538,1924.

(2-((4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

45 Se obtuvo el compuesto del título tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (47%).

## ES 2 660 265 T3

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,71 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,32 – 7,37 (m, 2H), 7,26 – 7,30 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,04 – 7,09 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,54 (t, *J* = 5,31 Hz, 1H), 4,17 (br.s., 1H), 3,72 – 3,79 (m, 1H), 3,39 (dd, *J* = 13,00, 4,95 Hz, 1H), 2,66 – 2,71 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 7,14 Hz, 1H), 1,45 – 1,54 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).

5 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 530 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 7,32 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 530,2261 encontrado 530,2272.

(2-((4S)-6-(4-hidroxifenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-hidroxifenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Se obtuvo el compuesto del título tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (49%).

10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,73 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,29 – 7,36 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,43 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,61 Hz, 2H), 6,57 (t, *J* = 5,04 Hz, 1H), 4,07 – 4,20 (m, 1H), 3,73 (dd, *J* = 13,74, 3,11 Hz, 1H), 3,36 – 3,41 (m, 1H), 2,65 – 2,75 (m, 2H), 1,74 (m, *J* = 7,69 Hz, 1H), 1,50 (m, *J* = 13,19, 4,95 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 532 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,17 min.

15 HRMS (ESI) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 532,2054 encontrado 532,2045.

(2-((4S)-6-(4-fluorofenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-fluorofenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Se obtuvo el compuesto del título tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (50%).

20 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,72 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,88, 5,68 Hz, 2H), 7,33 – 7,38 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,70 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,51 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,57 (t, *J* = 5,49 Hz, 1H), 4,14 (m, *J* = 4,03 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 13,10, 3,02 Hz, 1H), 3,37 – 3,42 (m, 1H), 2,64 – 2,79 (m, 2H), 1,75 (m, *J* = 6,59 Hz, 1H), 1,45 (m, *J* = 8,43 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 534 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 7,08 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 534,2011 encontrado 534,2008.

25 (2-((4S)-6-(4-acetilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-acetilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Se obtuvo el compuesto del título tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (38%).

30 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,03 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 4,94 Hz, 1H), 7,44 – 7,55 (m, 2H), 7,30 – 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,58 (t, *J* = 5,49 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 13,46, 2,84 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,64, 4,40 Hz, 1H), 2,69 (m, *J* = 5,68 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,75 (m, *J* = 5,86 Hz, 1H), 1,38 – 1,51 (m, 1H), 1,26 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 558 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 7,08 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 558,2211 encontrado 558,2216.

35 (2-((4S)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(metilsulfonil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

Se obtuvo el compuesto del título tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC (50%).

40 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,00 (d, *J* = 8,06 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 4,76 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,33 – 7,41 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,51 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (br.s., 1H), 6,61 (t, *J* = 5,31 Hz, 1H), 4,23 (m, *J* = 4,03 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 14,01, 3,21 Hz, 1H), 3,39 – 3,45 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,62 – 2,76 (m, 2H), 1,76 (m, *J* = 7,14 Hz, 1H), 1,45 (m, *J* = 13,46, 5,77 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 616 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,26 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 616,1699 encontrado 616,1696.

45 (2-((4S)-6-(4-formilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-formilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-OtBu]

## ES 2 660 265 T3

Se obtuvo el compuesto del título, tras purificación mediante método preparativo 2 de HPLC, como un aceite amarillo (93%).

5  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  10,09 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,88$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,06$  Hz, 2H), 7,34 – 7,38 (m, 1H), 7,23 (d,  $J = 7,88$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,57 (br.s., 1H), 4,26 (d,  $J = 4,03$  Hz, 1H), 3,82 (d,  $J = 10,07$  Hz, 1H), 3,39 – 3,44 (m, 1H), 2,69 (br.s., 2H), 1,75 (d,  $J = 5,49$  Hz, 1H), 1,45 (dd,  $J = 13,10, 4,85$  Hz, 1H), 1,25 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  544  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 6,63 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  544,2054 encontrado 544,2034.

10 (3-((4S)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il}propil)carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CO-OtBu}$ ]

Purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,66 – 7,74 (m, 3H), 7,33 – 7,39 (m, 1H), 7,25 – 7,31 (m,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,04 – 7,11 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,92 – 6,97 (m, 1H), 6,69 (t,  $J = 5,55$  Hz, 1H), 3,99 – 4,24 (m,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 3,76 (dd,  $J = 3,9, 13,1$  Hz, 1H), 3,25 – 3,32 (m, 1H), 2,61 – 2,69 (m, 2H), 1,56 – 1,68 (m, 1H), 1,37 – 1,46 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,05 – 1,19 (m, 2H)

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  536  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 7,05 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  536,1826 encontrado 536,1835.

20 (3-((4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il}propil)carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CO-OtBu}$ ]

LCMS (Método 1 HPLC):  $m/z$  530  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 1,75 min.

Purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título.

(3-((4S)-6-(4-hidroxifenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il}propil)carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-hidroxifenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CO-OtBu}$ ]

LCMS (Método 1 HPLC):  $m/z$  545  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 1,45 min.

25 Purificación mediante método preparativo 2 de HPLC dio el compuesto del título.

(3-((4S)-6-[(4-hidroximetil)fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il}propil)carbamato de *terc*-butilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(hidroximetil)fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CO-OtBu}$ ]

LCMS (Método 1 HPLC):  $m/z$  560  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 1,55 min.

30 4-((4S)-1-oxo-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-il}benzocitrilo [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = H, R4 = benzocitrilo, A =  $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ]

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,70 – 7,75 (m, 2H), 7,68 (d,  $J = 4,40$  Hz, 1H), 7,49 – 7,50 (m, 1H), 7,33 – 7,42 (m, 3H), 7,13 (dd,  $J = 1,56, 7,97$  Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,04 (td,  $J = 3,50, 7,46$  Hz, 1H), 3,67 (dd,  $J = 3,30, 13,37$  Hz, 1H), 3,44 – 3,53 (m, 1H), 2,17 (qd,  $J = 6,85, 14,06$  Hz, 1H), 0,99 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3H).

35 LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  440  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 6,98 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  440,1581 encontrado 440,159.

(4S)-6-(4-hidroxifenil)-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-hidroxifenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ] (comp 108)

40  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  9,38 – 9,97 (m, 1H), 7,64 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1H), 7,31 – 7,38 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 7,88$  Hz, 2H), 7,06 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,61$  Hz, 2H), 3,96 (dd,  $J = 3,85, 7,51$  Hz, 1H), 3,80 (dd,  $J = 4,03, 13,37$  Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J = 5,49, 13,19$  Hz, 1H), 1,85 (qd,  $J = 6,98, 14,06$  Hz, 1H), 0,73 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3H), 0,46 (d,  $J = 6,96$  Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  431  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 6,11 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,1577 encontrado 431,1567.

(4S)-8-(4-hidroxifenil)-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R4 = 4-hidroxifenilo, R3 = H, A = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,25 (br.s., 1H), 7,47 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,60 – 6,66 (m, 2H), 3,92 – 4,00 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 3,57, 13,10 Hz, 1H), 3,42 – 3,47 (m, 1H), 2,10 – 2,20 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,78 Hz, 3H).

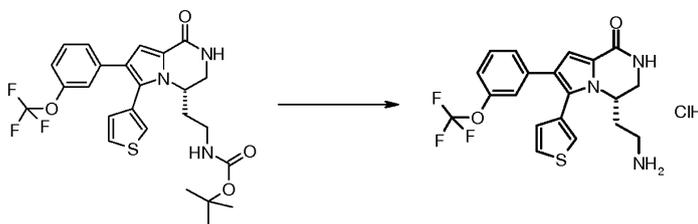
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 431 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,45 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 431,1577 encontrado 431,1576.

#### Ejemplo 40

10 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = tiofen-3-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 85)

Conv. r



15 Se agitó una solución de (2-((4S)-1-oxo-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,012 g, 0,023 mmol) en HCl 4M en 1,4-dioxano (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente bajo vacío, dando el compuesto del título (9,6 g, 99%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □7,79 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 4,85, 2,84 Hz, 1H), 7,73 – 7,75 (m, 1H), 7,64 (br.s., 3H), 7,35 – 7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,06 – 7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,17 – 4,43 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 13,28, 3,94 Hz, 1H), 3,35 (m, J = 5,13 Hz, 1H), 2,41 – 2,48 (m, 2H), 1,89 – 1,98 (m, 1H), 1,83 (td, J = 12,27, 6,23 Hz, 1H).

20 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 422 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,06 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 422,1145 encontrado 422,1145.

Trabajando de acuerdo con el mismo procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:

25 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 87)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,80 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,59 (br.s., 3H), 7,46 – 7,54 (m, 3H), 7,37 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,37 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,03 – 7,15 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,32 (m, J = 3,48 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 13,37, 3,85 Hz, 1H), 3,20 – 3,47 (m, 1H), 2,24 – 2,47 (m, 2H), 1,83 – 1,92 (m, 1H), 1,77 (tt, J = 12,45, 5,95 Hz, 1H).

30 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 416 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,32 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 416,1581 encontrado 416,1578.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 92)

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,79 (d, J = 4,94 Hz, 1H), 7,60 (br.s., 3H), 7,37 – 7,42 (m, 1H), 7,33 – 7,37 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,02 – 7,12 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,32 (m, J = 3,85 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 13,28, 3,94 Hz, 1H), 3,28 – 3,38 (m, 1H), 2,45 – 2,36 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,81 – 1,92 (m, 1H), 1,71 – 1,81 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 430 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,56 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 430,1737 encontrado 430,1734.

40 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-hidroxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-hidroxifenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 93)

## ES 2 660 265 T3

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,83 (br.s., 1H), 7,74 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,53 – 7,67 (m, 3H), 7,32 – 7,37 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,42 Hz, 2H), 7,03 – 7,10 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,61 Hz, 2H), 4,28 (m, *J* = 3,85 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 13,37, 4,03 Hz, 1H), 2,36 – 2,47 (m, 2H), 1,82 – 1,93 (m, 1H), 1,64 – 1,81 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 432 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,88 min.

5 HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 432,1530 encontrado 432,1535.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 4-fluorofenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 94)

10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,80 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,59 (br.s., 3H), 7,42 – 7,47 (m, 2H), 7,36 (dt, *J* = 12,27, 8,43 Hz, 3H), 7,25 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,05 – 7,14 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,23 – 4,36 (m, 1H), 3,86 (dd, *J* = 13,37, 4,03 Hz, 1H), 2,37 – 2,48 (m, 2H), 1,82 – 1,94 (m, 1H), 1,64 – 1,79 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 434 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,43 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434,1486 encontrado 434,1487.

(4S)-6-(4-acetilfenil)-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 4-acetilfenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 95)

15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,05 (d, *J* = 8,43 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,56 (br.s., 3H), 7,54 (d, *J* = 8,06 Hz, 2H), 7,34 – 7,39 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,05 – 7,16 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 3,48 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 13,55, 3,85 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,30 – 2,46 (m, 2H), 1,69 – 1,91 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 458 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,21 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 458,1686 encontrado 458,1671.

20 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 4-(metilsulfonyl)fenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 96)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,03 (d, *J* = 8,43 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,55 (br.s., 3H), 7,38 – 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (br.s., 1H), 4,40 (br.s., 1H), 3,90 (dd, *J* = 13,55, 3,85 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,39 – 2,47 (m, 2H), 1,68 – 1,92 (m, 2H).

25 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 494 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,98 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 494,1356 encontrado 494,1345.

4-[(4S)-4-(2-aminoetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il]benzaldehído clorhidrato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 4-formilfenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 97)

30 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□10,11 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 4,94 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,06 Hz, 2H), 7,52 – 7,60 (m, 3H), 7,34 – 7,42 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,09 – 7,14 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,41 (br.s., 1H), 3,91 (dd, *J* = 13,37, 3,85 Hz, 1H), 3,35 – 3,38 (m, 1H), 2,33 – 2,46 (m, 2H), 1,68 – 1,91 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 444 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,17 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 444,1530 encontrado 444,1543.

35 4-[(4S)-4-(2-aminoetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-8-il]benzaldehído clorhidrato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 4-formilfenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 98)

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 444 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,56 min.

(4S)-4-(3-aminopropil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = fenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 102)

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 7,47 – 7,52 (m, 3H), 7,39 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 – 7,11 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 4,14 – 4,28 (m, 1H), 3,86 (dd, *J* = 3,91, 13,3 Hz, 1H), 3,29 – 3,41 (m, 1H), 2,45 (br.s., 2H), 1,57 – 1,73 (m, 1H), 1,38 – 1,52 (m, 1H), 1,13 – 1,30 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 430 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,61 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 430,1737 encontrado 430,1741.

45 (4S)-4-(3-aminopropil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = tiofen-3-ilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 103)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,71 – 7,77 (m, 3H), 7,61 (br.s., 3H), 7,34 – 7,42 (m, 1H), 7,25 – 7,32 (m, 1H), 7,08 – 7,13 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,80 (dd,  $J = 3,91, 13,30$  Hz, 1H), 2,53 – 2,62 (m, 2H), 1,64 – 1,79 (m, 1H), 1,44 – 1,60 (m, 1H), 1,17 – 1,40 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 436 [M+H] $^+$  t.r. 5,51 min.

5 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  [M+H] $^+$  436,1301 encontrado 436,1307.

(4S)-4-(3-aminopropil)-6-(4-hidroxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-hidroxifenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 104)

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  9,80 (br.s., 1H), 7,66 – 7,72 (m, 1H), 7,59 (br.s., 3H), 7,31 – 7,37 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 8,54$  Hz, 2H), 7,05 – 7,09 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,91 – 6,95 (m, 1H), 6,87 (d,  $J = 8,67$  Hz, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,82 (dd,  $J = 3,78, 13,06$  Hz, 1H), 3,29 – 3,42 (m, 1H), 2,42 – 2,56 (m, 2H), 1,59 – 1,74 (m, 1H), 1,39 – 1,52 (m, 1H), 1,24 (quin,  $J = 7,75$  Hz, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 446 [M+H] $^+$  t.r. 5,12 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  [M+H] $^+$  446,1686 encontrado 446,1702.

15 (4S)-4-(3-aminopropil)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(hidroximetil)fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 105)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,74 (d,  $J = 4,88$  Hz, 1H), 7,60 (br.s., 3H), 7,40 – 7,46 (m, 2H), 7,26 – 7,38 (m, 3H), 7,18 – 7,24 (m, 1H), 7,08 (td,  $J = 1,08, 8,33$  Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (br.s., 1H), 4,58 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,85 (dd,  $J = 4,03, 13,43$  Hz, 1H), 3,30 – 3,45 (m, 1H), 2,41 – 2,49 (m, 1H), 1,56 – 1,70 (m, 1H), 1,40 – 1,53 (m, 1H), 1,14 – 1,30 (m, 2H).

20 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 460 [M+H] $^+$  t.r. 5,06 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  [M+H] $^+$  460,1843 encontrado 460,1847.

(4S)-4-(3-aminopropil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(metilsulfonyl)fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 105)

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  8,02 (d,  $J = 8,43$  Hz, 2H), 7,84 (d,  $J = 4,95$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,57 (br.s., 3H), 7,36 – 7,42 (m, 2H), 7,22 – 7,29 (m, 2H), 7,13 (d,  $J = 7,69$  Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,72 – 6,93 (m, 1H), 4,23 – 4,30 (m,  $J = 4,03$  Hz, 1H), 3,90 (dd,  $J = 3,75, 12,91$  Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,60 – 1,70 (m, 1H), 1,44 – 1,53 (m, 1H), 1,11 – 1,28 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 508 [M+H] $^+$  t.r. 4,17 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  [M+H] $^+$  508,1513 encontrado 508,1517.

30 (4S)-6-(4-acetilfenil)-4-(3-aminopropil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-acetilfenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 110)

35  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  8,04 (d,  $J = 8,42$  Hz, 2H), 7,82 (d,  $J = 4,95$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,24$  Hz, 5H), 7,36 (t,  $J = 8,06$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 7,69$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 0,73, 8,24$  Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,22 – 4,31 (m,  $J = 3,48$  Hz, 1H), 3,90 (dd,  $J = 4,03, 13,19$  Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,41 – 2,48 (m, 1H), 1,57 – 1,70 (m,  $J = 5,77, 10,90$  Hz, 1H), 1,41 – 1,51 (m, 1H), 1,11 – 1,26 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 472 [M+H] $^+$  t.r. 4,38 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  [M+H] $^+$  472,1843 encontrado 472,1847.

(4S)-4-(3-aminopropil)-6-(4-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-fluorofenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ] (comp 111)

40  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,76 (d,  $J = 4,52$  Hz, 1H), 7,58 (br.s., 3H), 7,42 – 7,48 (m, 2H), 7,30 – 7,40 (m, 3H), 7,22 – 7,28 (m, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 – 4,22 (m, 1H), 3,82 – 3,90 (m, 1H), 3,37 – 3,40 (m, 2H), 1,57 – 1,71 (m, 1H), 1,40 – 1,52 (m, 1H), 1,14 – 1,29 (m,  $J = 8,79$  Hz, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 448 [M+H] $^+$  t.r. 5,68 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$  [M+H] $^+$  448,1643 encontrado 448,1657.

45 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(1H-indol-5-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 1H-indol-5-ilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ]

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 455 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,32 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 455,169 encontrado 455,1678.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 1,3-benzodioxol-5-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 112)

- 5 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,77 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,57 (br.s., 3H), 7,35 – 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,14 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 6,92 – 6,98 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 13,92 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 3,94, 13,46 Hz, 1H), 2,40 – 2,47 (m, 1H), 1,71 – 1,95 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 460 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,42 min.

- 10 HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 460,1479 encontrado 460,148.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-fluoro-4-metoxifenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 113)

- 15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,77 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,57 (br.s., 3H), 7,35 – 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,14 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 6,92 – 6,98 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 13,92 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 3,94, 13,46 Hz, 1H), 2,40 – 2,47 (m, 1H), 1,71 – 1,95 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 464 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,56 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 464,1592 encontrado 464,1578.

- 20 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(2-metilpropoxi)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 114)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,76 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,59 (br.s., 3H), 7,32 – 7,38 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,01 – 7,11 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 4,23 – 4,39 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 3,85, 13,37 Hz, 1H), 3,76 – 3,82 (m, 2H), 3,34 – 3,36 (m, 1H), 2,38 – 2,47 (m, 2H), 2,05 (td, J = 7,03, 13,60 Hz, 1H), 1,62 – 1,93 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,59 Hz, 6H).

- 25 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 488 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,55 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 464,1592 encontrado 464,1578.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(dimetilamino)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(dimetilamino)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 115)

- 30 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,73 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 7,63 (br.s., 3H), 7,31 – 7,36 (m, 1H), 7,21 – 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,04 – 7,09 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 4,27 – 4,36 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 3,78, 13,18 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 5,13, 13,18 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,41 (ddd, J = 6,04, 11,60, 17,52 Hz, 1H), 1,76 – 1,93 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 459 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,78 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 459,2003 encontrado 459,2009.

- 35 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-metoxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-metoxifenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 116)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,77 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,49 (br.s., 3H), 7,33 – 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,03 – 7,11 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 4,28 – 4,33 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 3,85, 13,37 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,38 – 2,48 (m, 2H), 1,70 – 1,90 (m, 2H).

- 40 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 446 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,55 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 446,1686 encontrado 446,1693.

(4S)-4-(2-aminoetil)-8-[4-(metilsulfonyl)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato

[(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(metilsulfonyl)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>]

## ES 2 660 265 T3

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,81 (d, *J* = 8,42 Hz, 5H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,42 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,06 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,77 (dd, *J* = 3,94, 12,18 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,77 – 3,04 (m, 2H), 2,36 – 2,39 (m, 1H), 2,02 – 2,20 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 494 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 3,86 min.

5 HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 494,1356 encontrado 446,1361.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(2-aminopirimidin-5-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona diclorhidrato

[*l*], R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 2-aminopirimidin-5-ilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 117)

10 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□8,19 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 4,94 Hz, 1H), 7,37 – 7,43 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 7,01 – 7,05 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 4,31 (br.s., 1H), 3,80 (dd, *J* = 3,75, 13,28 Hz, 1H), 3,32 – 3,34 (m, 1H), 2,49 – 2,52 (m, 2H), 1,68 – 1,93 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 433 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 3,49 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 433,4112 encontrado 433,4110.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(naftalen-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato

15 [*l*], R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = naftalen-2-ilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 118)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,99 – 8,07 (m, 3H), 7,96 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,52 – 7,65 (m, 5H), 7,40 – 7,45 (m, 1H), 7,29 – 7,35 (dd, *J* = 8,06, 8,05 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 – 7,09 (dd, *J* = 1,01, 8,05 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,43 – 4,53 (m, *J* = 3,66 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 5,13, 13,37 Hz, 1H), 2,29 – 2,46 (m, 2H), 1,83 – 1,96 (m, 1H), 1,69 – 1,82 (m, 1H).

20 LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 466 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,92 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 466,1737 encontrado 466,1738.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(bifenil-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato

[*l*], R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = bifenil-3-ilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 119)

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,81 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 7,52 – 7,67 (m, 7H), 7,45 (dd, *J* = 8,06, 7,69 Hz, 2H), 7,34 – 7,42 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,07 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,28 – 4,53 (m, 1H), 3,39 (dd, *J* = 5,13, 13,28 Hz, 1H), 2,30 – 2,48 (m, 2H), 1,74 – 1,93 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 492 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,21 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 492,1894 encontrado 492,1898.

30 4-((4S)-4-(2-aminoetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il)benzensulfonamida clorhidrato

[*l*], R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 4-fenilsulfonamida, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 120)

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,90 (d, *J* = 8,61 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,55 – 7,67 (m, 5H), 7,53 (s, 2H), 7,29 – 7,39 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,29 – 4,43 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 4,95, 13,28 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,29 – 2,47 (m, 2H), 1,82 – 1,94 (m, 1H), 1,65 – 1,81 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 495 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,79 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 495,1309 encontrado 495,131.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato

[*l*], R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 3-fluorofenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 121)

40 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,83 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,60 (br.s., 3H), 7,51 – 7,57 (m, 1H), 7,37 – 7,41 (m, 1H), 7,35 (dt, *J* = 2,29, 8,65 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,51 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,28 – 4,46 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 4,95, 13,37 Hz, 2H), 3,44 – 3,50 (m, 1H), 2,33 – 2,48 (m, 2H), 1,82 – 1,93 (m, 1H), 1,68 – 1,80 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 434 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,49 min.

## ES 2 660 265 T3

HRMS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{21}F_4N_3O_2$   $[M+H]^+$  434,1486 encontrado 434,1491.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato

$[l]$ , R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-fluoro-3-metilfenilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 122)

- 5  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,80 (d,  $J$  = 5,13 Hz, 1H), 7,60 (br.s., 3H), 7,35 – 7,40 (m, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 6,59 Hz, 1H), 7,25 – 7,29 (m, 2H), 7,23 (d,  $J$  = 3,11 Hz, 1H), 7,03 – 7,13 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,24 – 4,40 (m, 1H), 3,85 (dd,  $J$  = 4,03, 13,37 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,36 – 2,48 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,81 – 1,95 (m, 1H), 1,75 (dt,  $J$  = 5,95, 12,50 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  448  $[M+H]^+$  t.r. 5,75 min.

- 10 HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{22}F_4N_3O_2$   $[M+H]^+$  448,1643 encontrado 448,1643.

(4S)-4-(2-aminoetil)-8-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato

$[l]$ , R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = H, R4 = 4-fluoro-3-metilfenilo, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ]

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  448  $[M+H]^+$  t.r. 5,86 min.

- 15 HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{22}F_4N_3O_2$   $[M+H]^+$  448,1643 encontrado 448,1642.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(metilsulfanil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato

$[l]$ , R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(metilsulfanil)fenilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 123)

- 20  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,79 (d,  $J$  = 5,13 Hz, 1H), 7,60 (br.s., 3H), 7,34 – 7,40 (m, 3H), 7,29 – 7,33 (m, 2H), 7,23 (d,  $J$  = 8,24 Hz, 1H), 7,10 (d,  $J$  = 8,24 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,30 – 4,36 (m, 1H), 3,86 (dd,  $J$  = 3,75, 13,28 Hz, 1H), 3,36 – 3,43 (m, 1H), 2,39 – 2,47 (m, 2H), 1,71 – 1,86 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  462  $[M+H]^+$  t.r. 5,72 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{23}F_3N_3O_2S$   $[M+H]^+$  462,1458 encontrado 462,1455.

- 25 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-*terc*-butilfenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato  $[l]$ , R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-*terc*-butilfenilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 124)

$^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7,79 (d,  $J$  = 5,13 Hz, 1H), 7,61 (br.s., 3H), 7,52 (d,  $J$  = 8,42 Hz, 2H), 7,33 – 7,39 (m, 2H), 7,31 (d,  $J$  = 8,42 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,07 (d,  $J$  = 7,69 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,30 – 4,36 (m, 1H), 3,84 (dd,  $J$  = 3,94, 13,28 Hz, 1H), 3,36 – 3,44 (m, 1H), 2,33 – 2,44 (m, 2H), 1,74 – 1,93 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  472  $[M+H]^+$  t.r. 6,42 min.

- 30 HRMS (ESI) calculado para  $C_{26}H_{29}F_3N_3O_2$   $[M+H]^+$  472,2207 encontrado 472,2206.

(4S)-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato  $[l]$ , R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-(trifluorometil)fenilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 125)

- 35  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,86 (d,  $J$  = 5,68 Hz, 2H), 7,71 – 7,78 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (br.s., 3H), 7,37 – 7,43 (m, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 8,24 Hz, 1H), 7,10 – 7,15 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,36 (br.s., 1H), 3,91 (dd,  $J$  = 3,85, 13,37 Hz, 1H), 3,36 – 3,45 (m, 1H), 2,33 – 2,46 (m, 2H), 1,71 – 1,92 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  484  $[M+H]^+$  t.r. 5,87 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{20}F_6N_3O_2$   $[M+H]^+$  484,1454 encontrado 472,1465.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-clorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato  $[l]$ , R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-clorofenilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 126)

- 40  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$  7,84 (d,  $J$  = 5,13 Hz, 1H), 7,60 (br.s., 3H), 7,56 – 7,58 (m, 1H), 7,51 – 7,55 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 – 7,41 (m, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 7,51 Hz, 1H), 7,26 (d,  $J$  = 8,24 Hz, 1H), 7,13 (d,  $J$  = 7,33 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,32 – 4,42 (m, 1H), 3,89 (dd,  $J$  = 3,94, 13,28 Hz, 1H), 3,36 – 3,43 (m, 1H), 2,39 – 2,47 (m, 1H), 1,67 – 1,95 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  450  $[M+H]^+$  t.r. 5,67 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{20}ClF_3N_3O_2$   $[M+H]^+$  450,1191 encontrado 472,1192.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-etoxi-3-fluorofenilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 127)

5  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$ 7,79 (d,  $J = 4,95$  Hz, 1H), 7,61 (br.s., 3H), 7,35 – 7,40 (m, 1H), 7,18 – 7,31 (m, 3H), 7,09 – 7,15 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,35 (d,  $J = 3,66$  Hz, 1H), 4,16 (q,  $J = 7,14$  Hz, 2H), 3,86 (dd,  $J = 3,94, 13,46$  Hz, 1H), 3,36 – 3,42 (m, 1H), 2,39 – 2,49 (m, 2H), 1,69 – 1,92 (m, 2H), 1,38 (t,  $J = 7,14$  Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 478  $[M+H]^+$  t.r. 5,79 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{24}H_{24}F_4N_3O_3$   $[M+H]^+$  478,1749 encontrado 478,1755.

10 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ]

$^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$ 7,78 (d,  $J = 4,95$  Hz, 1H), 7,63 (br.s., 3H), 7,31 – 7,42 (m, 2H), 7,06 – 7,10 (m, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,33 (d,  $J = 3,66$  Hz, 1H), 3,83 (dd,  $J = 3,94, 13,46$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,43 – 3,47 (m, 1H), 2,40 – 2,49 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,75 – 1,92 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 474  $[M+H]^+$  t.r. 5,85 min.

15 HRMS (ESI) calculado para  $C_{25}H_{27}F_3N_3O_3$   $[M+H]^+$  474,1999 encontrado 474,1998.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-cloro-4-metoxifenilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 129)

20  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$ 7,80 (d,  $J = 4,95$  Hz, 1H), 7,60 (br.s., 3H), 7,36 – 7,40 (m, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1H), 7,22 – 7,29 (m, 2H), 7,11 (d,  $J = 7,69$  Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,30 – 4,37 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (dd,  $J = 4,03, 13,55$  Hz, 1H), 2,41 – 2,47 (m, 2H), 1,70 – 1,94 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 480  $[M+H]^+$  t.r. 5,66 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{22}F_3N_3O_3$   $[M+H]^+$  480,1297 encontrado 474,1298.

25 (4S)-6-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(1-aminociclopropil)fenilo, R4 = H, A =  $-CH_2CH_2-NH_2$ ] (comp 130)

$^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$ 8,94 (br.s., 3H), 7,82 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,47 – 7,49 (m, 2H), 7,42 – 7,44 (m, 2H), 7,34 (t,  $J = 8,05$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,26 – 4,28 (m, 1H), 3,85 – 3,89 (m, 1H), 2,36 – 2,42 (m, 2H), 2,05 – 2,12 (m, 1H), 1,85 – 1,9 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,22 – 1,25 (m, 2H).

30 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 471  $[M+H]^+$  t.r. 4,56 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{25}H_{26}F_3N_4O_2$   $[M+H]^+$  471,2003 encontrado 471,201.

Ejemplo 40a

(4S)-6-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(1-aminociclopropil)fenilo, R4 = H, A =  $-CH_2(CH_3)_2$ ] (comp 131)

35 Preparado como se describe en el Ejemplo 39, utilizando ácido (4-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}fenil)borónico, seguido de eliminación del grupo Boc tal y como se describe en el Ejemplo 40.

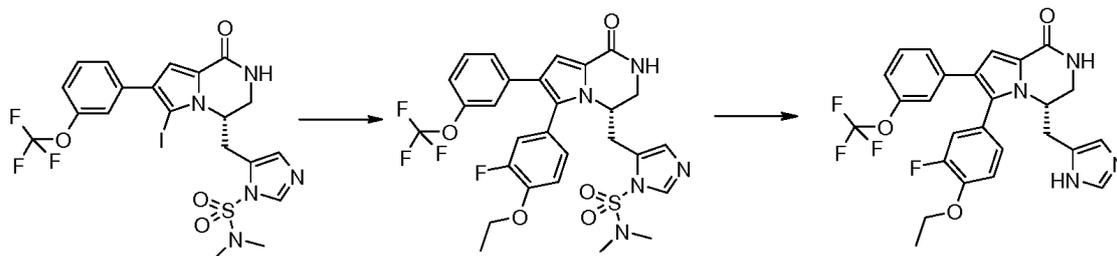
40  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square\square$ 8,79 (br.s., 3H), 7,73 (d,  $J = 4,95$  Hz, 1H), 7,44 – 7,47 (m, 2H), 7,38 – 7,42 (m, 2H), 7,34 (t,  $J = 8,06$  Hz, 1), 7,22 (d,  $J = 7,88$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,98 (dd,  $J = 3,48, 7,69$  Hz, 1H), 3,87 (dd,  $J = 3,94, 13,46$  Hz, 1H), 3,64 – 3,72 (m, 1H), 3,43 – 3,54 (m, 2H), 1,85 (d,  $J = 7,14$  Hz, 1H), 1,43 (br.s., 2H), 1,24 (d,  $J = 7,51$  Hz, 2H), 0,72 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3H), 0,43 (d,  $J = 6,96$  Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 470  $[M+H]^+$  t.r. 5,59 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{26}H_{26}F_3N_3O_2$   $[M+H]^+$  470,2050 encontrado 470,2044.

Ejemplo 40b

45 (4S)-6-[4-etoxi-3-fluorofenil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-etoxi-3-fluorofenilo, R4 = H, A =  $-CH_2(CH_3)_2$ ] (comp 132)



Se añadieron posteriormente a una solución desgasificada de ácido 4-((4S)-6-yodo-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)metil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (0,06 g, 0,1 mmol) en 3 mL de 1,4-dioxano y 1 mL de agua, bajo argón, ácido (4-etoxi-3-fluorofenil)borónico (0,072 g, 0,39 mmol), carbonato de cesio (0,096 g, 0,3 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (0,008 g, 0,010 mmol) complejado con diclorometano. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 3 horas en un vial sellado. Se particionó la reacción entre acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminó el disolvente bajo vacío. Se sometió ((4S)-6-(4-etoxi-3-fluorofenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)metil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida al siguiente paso sin purificación. Se disolvió el crudo en una mezcla 1:1 de agua (2 mL) y HCl 4N en dioxano (2 mL) y se calentó a 75 °C hasta completar la desprotección. Después de evaporación bajo vacío, la purificación mediante HPLC-RP proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□11,77 (br.s., 1H), 7,71 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 – 7,41 (m, 1H), 7,19 – 7,30 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,88 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,33 – 4,46 (m, 1H), 4,16 (dq, *J* = 0,73, 6,84 Hz, 2H), 3,72 (dd, *J* = 3,75, 12,73 Hz, 1H), 3,33 – 3,37 (m, 1H), 2,79 – 2,87 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 6,96 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 515 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,03 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 515,1701 encontrado 515,1701.

De acuerdo con el mismo método, pero empleando el ácido borónico adecuado, se preparó el siguiente compuesto:

(4S)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 3-metilfenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>-1H-imidazol-4-il] (comp 133)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□11,77 (br.s., 1H), 7,71 (d, *J* = 4,18 Hz, 1H), 7,43 (br.s., 2H), 7,31 – 7,39 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 7,33 Hz, 3H), 7,16 (br.s., 3H), 7,08 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 6,91 (br.s., 1H), 6,58 (br.s., 1H), 4,24 – 4,49 (m, *J* = 4,03 Hz, 1H), 3,64 – 3,76 (m, *J* = 9,34 Hz, 1H), 2,81 – 2,89 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

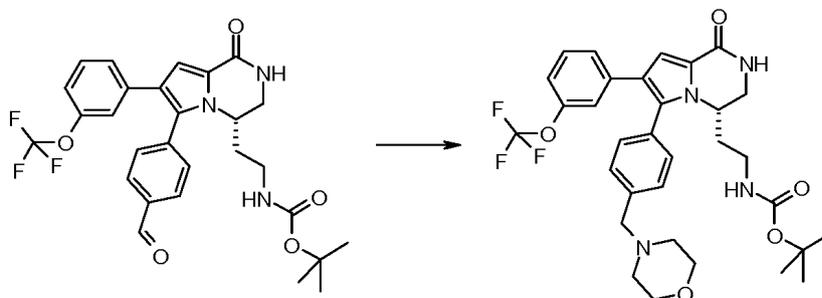
LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 467 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,03 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 467,1690 encontrado 467,1691.

#### Ejemplo 41

(2-((4S)-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]etil)carbamato de *tert*-butilo trifluoroacetato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R<sub>3</sub> = 4-(morfolin-4-ilmetil)fenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-*t*Bu]

Conv. k



Una solución de (2-((4S)-6-(4-formilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]etil)carbamato de *tert*-butilo (0,050 g, 0,092 mmol), morfolina (24 μL, 0,276 mmol) y ácido acético (0,005 g, 0,092 mmol) en THF seco (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (0,017 g, 0,276 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó

## ES 2 660 265 T3

el disolvente, se particionó el residuo entre DCM y agua, se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación del crudo mediante método preparativo 1 de HPLC proveyó el compuesto del título (0,030 g, 59%).

5 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,55 – 10,37 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 4,15 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H), 7,44 – 7,52 (m, 3H), 7,32 – 7,39 (m, 1H), 7,25 – 7,31 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,10 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,46 – 6,67 (m, 1H), 3,01 – 4,47 (m, 13H), 1,73 (m, *J* = 13,18, 6,35 Hz, 1H), 1,43 – 1,57 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 615 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,67 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 615,2789 encontrado 615,2811.

10 De acuerdo con el mismo método, se prepararon los siguientes compuestos tras purificación mediante método preparativo 1 de HPLC:

(2-((4S)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-tBu]

(0,034 g, 59%)

15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,75 (d, *J* = 4,39 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,81 Hz, 2H), 7,28 – 7,38 (m, 4H), 7,03 – 7,09 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,46 – 6,65 (m, 1H), 4,06 – 4,23 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 13,30 Hz, 2H), 3,68 (br.s., 2H), 2,26 – 3,57 (m, 13H), 1,67 – 1,81 (m, 1H), 1,43 – 1,55 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 628 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,61 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 628,3105 encontrado 628,3104.

20 (2-((4S)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-tBu]

(0,029 g, 62%)

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□9,72 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 4,64 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,93 Hz, 2H), 7,45 – 7,52 (m, 2H), 7,33 – 7,39 (m, 1H), 7,24 – 7,31 (m, 1H), 7,08 – 7,12 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,74 Hz, 1H), 4,29 – 4,43 (m, 2H), 4,09 – 4,26 (m, 1H), 3,81 (d, *J* = 10,25 Hz, 1H), 2,76 (br.s., 6H), 2,56 – 2,65 (m, 2H), 1,73 (dd, *J* = 13,79, 6,71 Hz, 1H), 1,41 – 1,57 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 573 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,60 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 573,2683 encontrado 573,2706.

30 (2-((4S)-8-{4-(morfolin-4-ilmetil)fenil}-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(morfolin-4-ilmetil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-tBu]

(0,0022 g, 4%)

LCMS (Método 5 HPLC): *m/z* 615 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 6,69 min.

35 HRMS (ESI) calculado para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 615,2789 encontrado 615,2789.

(2-((4S)-8-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = H, R4 = 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-tBu]

(0,0013 g, 2%)

40 LCMS (Método 5 HPLC): *m/z* 628 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 10,94 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 628,3105 encontrado 628,3102.

(2-((4S)-8-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = H, R4 = 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-tBu]

45 (0,001 g, 2%)

LCMS (Método 5 HPLC): m/z 573 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 10,69 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 573,2683 encontrado 573,2386.

(3-((4S)-6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]propil)carbamato de *tert*-butilo trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-*t*Bu]

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 587 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,53 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 587,284 encontrado 587,2856.

(3-((4S)-8-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]propil)carbamato de *tert*-butilo trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = H, R4 = 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-*t*Bu]

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 587 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,97 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 587,284 encontrado 587,2853.

(3-((4S)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]propil)carbamato de *tert*-butilo trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-*t*Bu]

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 642 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,55 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 642,3262 encontrado 642,3283.

(3-((4S)-8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]propil)carbamato de *tert*-butilo trifluoroacetato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = H, R4 = 4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-*t*Bu]

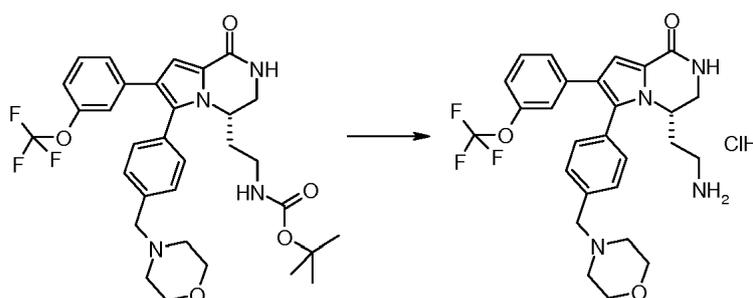
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 642 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,08 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 642,3262 encontrado 642,3267.

#### Ejemplo 42

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(morfolin-4-ilmetil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 99)

Conv. r



Se disolvió (2-((4S)-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)carbamato de *tert*-butilo trifluoroacetato (0,030 g, 0,049 mmol) en HCl 4M en 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a sequedad, dando el compuesto del título (98%).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,83 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,64 – 7,72 (m, 2H), 7,46 – 7,51 (m, 2H), 7,32 – 7,41 (m, 1H), 7,23 – 7,30 (m, 1H), 7,07 – 7,13 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,38 – 4,46 (m, 2H), 4,23 – 4,35 (m, 1H), 3,78 – 3,86 (m, 1H), 3,44 – 2,99 (m, 10H), 2,34 – 2,46 (m, 2H), 1,82 – 1,96 (m, 1H), 1,69 – 1,83 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 515 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,26 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 515,2265 encontrado 515,2272.

Trabajando de acuerdo con el mismo método, utilizando el carbamato adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

5 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 100)

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□10,23 – 11,15 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 4,76 Hz, 1H), 7,72 (br.s., 3H), 7,60 (br.s., 2H), 7,42 (d, *J* = 7,81 Hz, 2H), 7,33 – 7,40 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,06 – 7,12 (m, 2H), 6,90 (br.s., 1H), 4,27 – 4,37 (m, 1H), 3,80 – 3,90 (m, 2H), 3,16 – 3,58 (brm, 10H), 2,79 (s, 3H), 2,35 – 2,46 (m, 2H), 1,83 – 1,96 (m, 1H), 1,69 – 1,83 (m, 1H).

10 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 528 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 2,86 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 528,2581 encontrado 528,2567.

(4S)-4-(2-aminoetil)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (comp 101)

15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□10,68 (br.s., 1H), 7,84 (d, *J* = 4,76 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 4,88 Hz, 3H), 7,70 (d, *J* = 8,06 Hz, 2H), 7,46 – 7,53 (m, 2H), 7,33 – 7,41 (m, 1H), 7,24 – 7,31 (m, 1H), 7,06 – 7,14 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,27 – 4,34 (m, 1H), 3,86 (dd, *J* = 13,61, 3,84 Hz, 1H), 3,35 – 3,50 (m, 3H), 2,73 (d, *J* = 2,69 Hz, 6H), 2,35 – 2,46 (m, 2H), 1,90 (m, *J* = 12,57, 6,23 Hz, 1H), 1,77 (m, *J* = 11,90, 6,53 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 473 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 2,78 min.

20 HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 473,2159 encontrado 473,2166.

(4S)-4-(3-aminopropil)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona diclorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>] (comp 134)

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□10,66 (br.s., 1H), 7,79 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,70 – 7,75 (m, 3H), 7,66 – 7,70 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 7,88 Hz, 2H), 7,32 – 7,39 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,34 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,16 – 4,22 (m, 1H), 3,87 (dd, *J* = 4,12, 13,46 Hz, 1H), 3,31 (dd, *J* = 5,31, 13,37 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 4,76 Hz, 3H), 2,72 (d, *J* = 4,95 Hz, 3H), 2,39 – 2,48 (m, 2H), 1,60 – 1,70 (m, 1H), 1,40 – 1,48 (m, 1H), 1,14 – 1,25 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 487 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 2,74 min.

30 HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 487,2316 encontrado 487,2321.

(4S)-4-(3-aminopropil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona diclorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>] (comp 135)

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,78 (d, *J* = 4,94 Hz, 1H), 7,68 – 7,75 (m, 3H), 7,61 (br.s., 2H), 7,45 (br.s., 2H), 7,36 (t, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (br.s., 1H), 4,16 – 4,24 (m, *J* = 3,11 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 3,75, 13,10 Hz, 1H), 3,49 – 3,59 (m, 2H), 2,79 (br.s., 3H), 2,44 (d, *J* = 6,23 Hz, 1H), 1,59 – 1,77 (m, 1H), 1,39 – 1,56 (m, 1H), 1,09 – 1,30 (m, 2H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 542 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 2,88 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 542,2738 encontrado 542,2746.

40 (4S)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (comp 136)

45 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,69 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,33 – 7,37 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,15 Hz, 3H), 7,07 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,00 (dd, *J* = 3,66, 7,51 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 4,21, 13,37 Hz, 1H), 3,39 – 3,50 (m, 4H), 2,15 (s, 6H), 1,84 (qd, *J* = 6,95, 14,13 Hz, 1H), 0,71 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H), 0,43 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 472 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,23 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 472,2207 encontrado 472,2213.

(4S)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (comp 137)

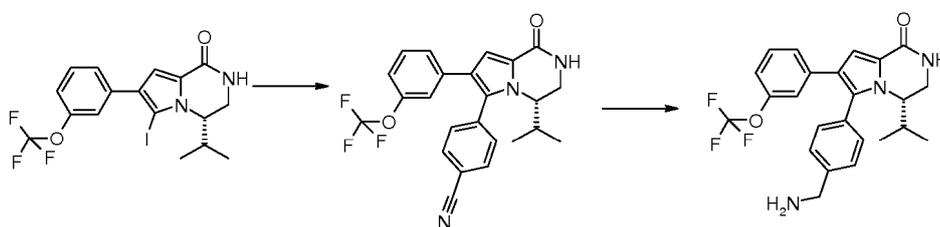
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,69 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,34 – 7,37 (m, 1H), 7,31 – 7,34 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,51 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 3,85, 7,33 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 4,03, 13,37 Hz, 1H), 3,41 – 3,55 (m, 3H), 2,38 (dd, J = 1,65, 3,66 Hz, 7H), 2,15 (s, 3H), 1,84 (qd, J = 7,04, 14,22 Hz, 1H), 0,71 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 0,43 (d, J = 6,96 Hz, 3H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 527 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,35 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 527,2629 encontrado 527,2641.

#### 10 Ejemplo 43

(4S)-6-[4-(aminometil)fenil]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(aminometil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (comp 138)



A una solución desgasificada de (4S)-6-yodo-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (68 mg, 0,15 mmol) en 5 mL de 1,4-dioxano y 0,5 mL de agua, bajo atmósfera de argón, se añadieron posteriormente ácido (4-cianofenil)borónico (43 mg, 0,3 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio complejo con diclorometano (12 mg, 0,013 mmol) y carbonato de cesio (126,0 mg, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla a 85 °C durante 3 horas en vial sellado. Se filtró la reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. Se particionó entonces 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 (AcOEt/Hex 8/2) llevó a una mezcla de dos regioisómeros. No se caracterizó 4-{(4S)-1-oxo-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}benzocnitrilo, pero se disolvió en 3 mL de metanol y se hizo reaccionar durante una noche a temperatura ambiente con NaBH<sub>4</sub> (14 mg, 0,36 mmol) en presencia de CoCl<sub>2</sub> (21 mg, 0,09 mmol). Fue necesaria una adición posterior de NaBH<sub>4</sub> y de CoCl<sub>2</sub> para completar la reacción, la cual se trató con amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se purificó el producto mediante cromatografía de sílice (DCM/MeOH 9/1 NH<sub>3</sub> 0,2%) y se aisló como un sólido marronoso.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,68 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,39 – 7,45 (m, 2H), 7,30 – 7,35 (m, 1H), 7,24 – 7,30 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 6,97 – 7,01 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,00 (dd, J = 3,48, 7,51 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 4,03, 13,37 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,47 (dd, J = 4,95, 12,82 Hz, 1H), 1,85 (qd, J = 6,94, 14,17 Hz, 1H), 0,72 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 0,44 (d, J = 6,96 Hz, 3H).

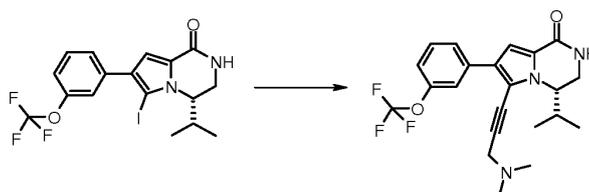
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 444 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 4,89 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 444,1894 encontrado 444,1891.

#### Ejemplo 44

(4S)-6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-(dimetilamino)prop-1-in-1-ilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (comp 139)

Conv. h



Se hizo reaccionar, en un vial sellado bajo argón, (4S)-6-yodo-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (26 mg, 0,05 mmol) con 1,1-dimetilpropargil-amina (12 μL, 0,1 mmol) en

presencia de yoduro de cobre (1,7 mg, 9,0  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  (1 mg, 4  $\mu\text{mol}$ ), trifenilfosfina (2,3 mg, 8  $\mu\text{mol}$ ) y 800  $\mu\text{L}$  de piperidina desgasificada como base y disolvente. Se dejó agitando la reacción durante 24 h a temperatura ambiente, se trató con agua y DCM y el crudo se purificó mediante HPLC-RP.

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  420  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 3,90 min.

5 Ejemplo 45

(4S)-6-(3-aminoprop-1-in-il)-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-aminoprop-1-in-ilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ] (comp 140)

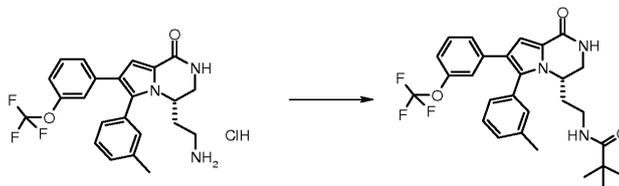
Preparado como se describe en el Ejemplo 44, utilizando prop-2-in-1-ilcarbamato de *terc*-butilo seguido por eliminación de Boc, como se describe en el Ejemplo 40.

10 LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 2,75 min.

Ejemplo 46

2,2-Dimetil-N-(2-((4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)propanamida [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}$ , R1 =  $-\text{COR}_5$ , R5 = *t*-Bu] (comp 141)

15 Conv. m



Se disolvieron 10 mg (0,023 mmol) de 1(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato en 1,5 mL de DCM. Se añadieron a la solución obtenida 20  $\mu\text{L}$  (0,16 mmol) de cloruro de pivaloilo y 34  $\mu\text{L}$  (0,2 mmol) de DIPEA. Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 horas, se particionó la solución entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó bajo vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en sílice (DCM/MeOH 95/5) y se aisló como un producto blanco 8,4 mg (74%).

20  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J = 4,76$  Hz, 1H), 7,31 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 7,29 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d,  $J = 7,14$  Hz, 1H), 7,03 – 7,07 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,06 – 4,15 (m, 1H), 3,77 (dd,  $J = 3,75, 13,28$  Hz, 1H), 3,53 (dd,  $J = 3,75, 13,28$  Hz, 1H), 2,75 – 2,93 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,72 – 1,83 (m, 1H), 1,43 – 1,52 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  514  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 6,01 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  514,2312 encontrado 514,2322.

Operando de forma análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

30 N-(2-((4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)acetamida [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}$ , R1 =  $-\text{COR}_5$ , R5 = Me] (comp 142)

35  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,71 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1H), 7,59 – 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,57 (m, 1H), 7,45 – 7,51 (m, 3H), 7,30 – 7,37 (m, 3H), 7,26 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1H), 7,01 – 7,08 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,06 – 4,23 (m, 1H), 3,78 (dd,  $J = 3,85, 13,19$  Hz, 1H), 3,41 (dd,  $J = 5,22, 12,55$  Hz, 1H), 2,71 – 2,87 (m, 2H), 1,73 – 1,82 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,35 – 1,47 (m, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  458  $[\text{M}+\text{H}]^+$  t.r. 4,86 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  458,1686 encontrado 458,1684.

40 2,2-Dimetil-N-(2-((4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)propanamida [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}$ , R1 =  $-\text{COR}_5$ , R5 = *t*-Bu] (comp 143)

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,73 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1H), 7,44 – 7,52 (m, 3H), 7,30 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 7,27 (m, 1H), 6,99 – 7,08 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,04 – 4,18 (m, 1H), 3,78 (dd,  $J = 3,75, 13,46$  Hz, 1H), 3,53 (dd,  $J = 5,49, 12,64$  Hz, 1H), 2,76 – 2,91 (m, 2H), 1,70 – 1,83 (m, 1H), 1,40 – 1,53 (m, 1H), 0,88 – 0,92 (m, 9H).

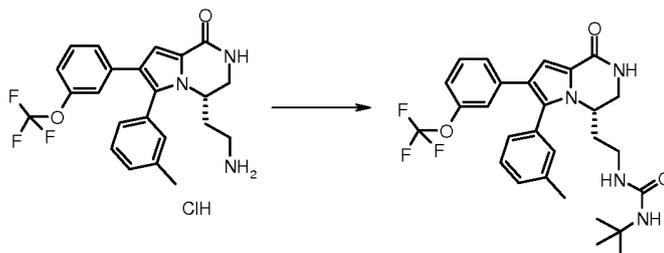
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 500 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,76 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 500,2156 encontrado 500,215.

Ejemplo 47

5 1-*terc*-butilo-3-(2-((4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)urea [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 3-metilfenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH, R1 = -CONHR7, R7 = *t*-Bu] (comp 144)

Conv. o



10 Se disolvieron 28 mg (0,065 mmol) de 1(4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato en 2 mL de DCM. Se añadieron a la solución obtenida 20 µL (0,20 mmol) de isocianato de *t*-butilo y 60 µL (0,33 mmol) de DIPEA. Se agitó la mezcla de a t.a. durante 18 horas, se particionó la solución entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó bajo vacío. Se purificó el crudo mediante el método preparativo 1 de HPLC, para proporcionar 1-*terc*-butilo-3-(2-((4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)urea 12 mg (35%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,71 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,32 – 7,38 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 8,52 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,51 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,36 – 5,53 (m, 2H), 4,13 – 4,21 (m, 1H), 3,76 (dd, *J* = 3,85, 13,19 Hz, 1H), 3,41 – 3,44 (m, 1H), 2,65 – 2,80 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,65 – 1,83 (m, 1H), 1,35 – 1,52 (m, 1H), 1,14 (s, 9H).

20 LCMS (Método 2 HPLC): m/z 529 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,96 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 529,2421 encontrado 529,2426.

Operando de forma análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

1-*terc*-butil-3-(2-((4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)urea [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH, R' = -CONHR7, R7 = *t*-Bu] (comp 145)

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,72 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,44 – 7,51 (m, 3H), 7,34 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,35 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,02 – 7,10 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,44 (t, *J* = 5,86 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,17 (td, *J* = 4,21, 8,79 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 3,75, 13,28 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 5,22, 12,73 Hz, 1H), 2,63 – 2,77 (m, 2H), 1,65 – 1,80 (m, 1H), 1,37 – 1,49 (m, 1H), 1,14 (s, 9H).

LCMS (Método 2 HPLC): m/z 515 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,7 min.

30 HRMS (ESI) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 515,2265 encontrado 515,226.

1-Butan-2-il-3-(2-((4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)urea [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH, R' = -CONHR7, R7 = 1-butan-2-il] (comp 146)

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□7,72 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,42 – 7,51 (m, 3H), 7,31 – 7,39 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,01 – 7,09 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,50 (t, *J* = 5,77 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 4,49, 8,15 Hz, 1H), 4,13 – 4,23 (m, *J* = 4,40 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 2,84, 13,64 Hz, 1H), 3,34 – 3,48 (m, 2H), 2,66 – 2,84 (m, 2H), 1,66 – 1,81 (m, 1H), 1,40 – 1,51 (m, 1H), 1,19 – 1,32 (m, 2H), 0,92 (dd, *J* = 4,85, 6,50 Hz, 3H), 0,76 (dt, *J* = 5,77, 7,37 Hz, 3H).

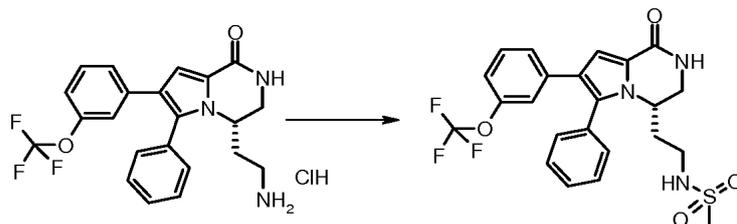
LCMS (Método 2 HPLC): m/z 515 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,57 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 515,2265 encontrado 515,2264.

Ejemplo 48

40 N-(2-((4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)metanosulfonamida [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH, R' = -S(O)<sub>2</sub>R9, R9 = Me] (comp 147)

Conv. s



Se disolvieron 40 mg (0,096 mmol) de 1-(2-((4S)-6-(3-(trifluoromethoxy)fenil)-1-oxo-7-[3-(trifluoromethoxy)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato en 3 mL de DCM. Se añadieron a la solución obtenida 15  $\mu$ L (0,192 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y 57  $\mu$ L (0,33 mmol) de DIPEA. Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 horas, se particionó la solución entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó bajo vacío. Se purificó el producto mediante el método preparativo 2 de HPLC y se aisló como un sólido blanquecino 24 mg (51%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,74 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,45 – 7,55 (m, 3H), 7,38 (dd, *J* = 2,56, 6,78 Hz, 2H), 7,32 – 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,01 – 7,10 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (t, *J* = 6,04 Hz, 1H), 4,27 (td, *J* = 4,24, 8,20 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 3,75, 13,28 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 5,22, 13,10 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,64 – 2,68 (m, 2H), 1,77 – 1,87 (m, 1H), 1,49 – 1,61 (m, 1H).

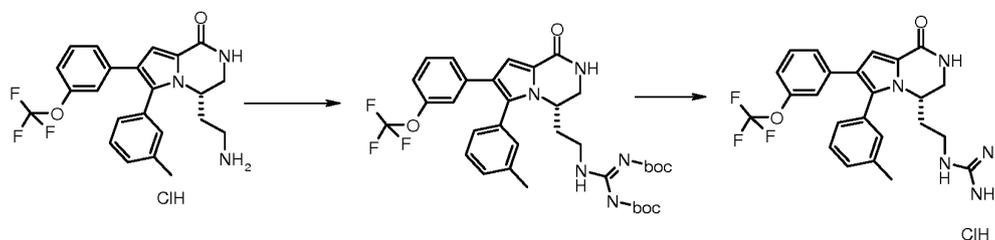
LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 494 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,15 min.

HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 494,1356 encontrado 494,1356.

#### 15 Ejemplo 49

1-(2-((4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluoromethoxy)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)guanidina clorhidrato [(I), R<sub>2</sub> = 3-(trifluoromethoxy)fenilo, R<sub>3</sub> = 3-metilfenilo, R<sub>4</sub> = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH, R' = -C(NH)NH<sub>2</sub>] (comp 148)

Conv. s



Se suspendieron (S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-(3-trifluorometoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona clorhidrato (20 mg, 43  $\mu$ mol) y diisopropilamina (20  $\mu$ L, 10  $\mu$ mol) en 20 mL de acetonitrilo; Se añadió pirazol-1-carboxiamidina clorhidrato N-Boc protegido (20 mg, 64  $\mu$ mol). Se dejó agitando la reacción durante una noche a temperatura ambiente y se monitorizó a través de CCF (DCM/MeOH 98/2). Se eliminó el disolvente al completarse la reacción, se disolvió el crudo con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica y se evaporó, se cromatografió en sílice (ciclohexano/acetato de etilo/metanol 7:2,5:0,5) para obtener {(Z)-[[(*tert*-butoxicarbonil)amino][(2-((4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluoromethoxy)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)amino]metilideno]carbamato de *tert*-butilo como un aceite incoloro.

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 672 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 8,48 min.

30 HRMS (ESI) calculado para C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 672,3004 encontrado 672,2991.

Se suspendió el producto obtenido en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitó durante 6 horas, se evaporó el disolvente y se aisló el producto puro 1-(2-((4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluoromethoxy)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)guanidina clorhidrato como un sólido blanco.

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,73 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 7,33 – 7,40 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H), 7,12 – 7,20 (m, 2H), 7,06 – 7,10 (m, 2H), 6,89 (br.s., 1H), 4,30 (d, *J* = 4,76 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 3,85, 13,19 Hz, 1H), 3,38 – 3,42 (m, 1H), 2,79 – 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,74 – 1,83 (m, 1H), 1,61 (dt, *J* = 6,96, 13,55 Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC): *m/z* 472 [M+H]<sup>+</sup> t.r. 5,68 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{34}H_{41}F_3N_5O_6$   $[M+H]^+$  472,1955 encontrado 472,1945.

Operando de forma análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

1-(2-((4S)-6-[4-(metilfulfonil)fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il)etil)guanidina clorhidrato [(I), R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = 4-(metilsulfonil)fenilo, R4 = H, A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH, R' = -C(NH)NH<sub>2</sub>] (comp 149)

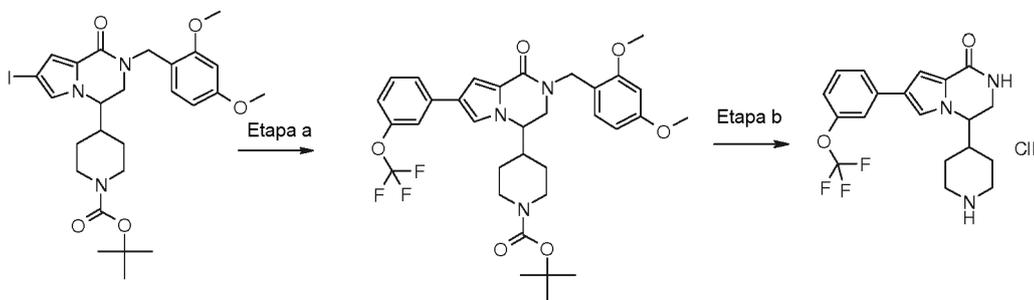
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,93 – 8,04 (m, 2H), 7,84 (d,  $J = 4,76$  Hz, 1H), 7,62 – 7,68 (m, 2H), 7,36 – 7,42 (m, 1H), 7,35 (br.s., 1H), 7,24 (d,  $J = 7,51$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 7,69$  Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (br.s., 1H), 3,91 (dd,  $J = 3,39, 12,91$  Hz, 1H), 3,43 (dd,  $J = 4,85, 12,90$  Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,76 – 2,92 (m,  $J = 5,31$  Hz, 2H), 1,82 (qd,  $J = 7,00, 13,99$  Hz, 1H), 1,62 (qd,  $J = 7,00, 13,99$  Hz, 1H).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  536  $[M+H]^+$  t.r. 5,06 min.

HRMS (ESI) calculado para  $C_{34}H_{41}F_3N_5O_6$   $[M+H]^+$  536,1574 encontrado 536,1567.

### Ejemplo 50

4-(piperidin-4-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona [(I), A = piperidin-4-ilo, R2 = 3-(trifluorometoxi)fenilo, R3 = R4 = H]



#### Etapa a

A una solución de 4-[2-(2,4-dimetoxibencil)-7-yodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,05 mmol) en 3 mL de 1,4-dioxano y 1 mL de agua, bajo atmósfera de argón, se añadieron posteriormente carbonato de cesio (32,6 mg, 0,1 mmol), ácido [3-(trifluorometoxi)fenil]borónico (20 mg, 0,1 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (4 mg, 0,005 mmol) complejado con diclorometano. La mezcla se calentó a 90° durante 4 horas en un vial sellado. Se filtró la reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a sequedad. Se particionó el crudo entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se eliminó el disolvente bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 8/2) proporcionó el compuesto 4-[2-(2,4-dimetoxibencil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-4-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite (10 mg, 32%).

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  630  $[M+H]^+$  t.r. 6,50 min.

#### Etapa b

El producto obtenido se suspendió en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitó durante 6 horas, se evaporó el disolvente y el producto puro 4-(piperidin-4-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona clorhidrato se aisló como un sólido blanco.

LCMS (Método 2 HPLC):  $m/z$  380  $[M+H]^+$  t.r. 3,57 min.

### FARMACOLOGÍA

Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteína cinasa y son por tanto útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación desordenada de células tumorales.

En terapia, pueden ser utilizados en el tratamiento de varios tumores, como los que se han definido previamente, así como en el tratamiento de otros desordenes de proliferación celular tales como 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 postquirúrgica.

Las formas abreviadas y abreviaturas utilizadas aquí tienen los siguientes significados:

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

### Ensayo bioquímico para inhibidores de actividad de cinasa PIM1

La actividad inhibidora de inhibidores putativos de cinasa y la potencia de los compuestos seleccionados se determinaron utilizando un ensayo de trans-fosforilación.

- 5 Sustratos específicos de péptidos o proteínas se trans-fosforilaron mediante su cinasa específica de ser-thr o tyr en presencia de ATP trazado con  $^{33}\text{P}$ - $\alpha$ -ATP, y en la presencia de su tampón óptimo y cofactores.

Al final de la reacción de fosforilación, más de un 98% de ATP sin marcar y el ATP radioactivo fueron capturados mediante un exceso de resina de intercambio iónico dowex; se dejó depositar la resina en el fondo de la placa de reacción mediante gravedad. Posteriormente se retiró el sobrenadante, se transfirió a una placa de conteo y entonces se evaluó mediante conteo- $\beta$ .

#### Reacciones/condiciones de ensayo

##### *i. Preparación de la resina Dowex*

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

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

Después de tres lavados a lo largo de un par de días, se dejó depositar la resina y se añadieron dos volúmenes (en relación al volumen de la resina) de tampón de formiato sódico 150 mM.

Se midió entonces el pH y debía ser de alrededor de 3,00.

La resina lavada es estable por más de una semana; la resina comercial se mantuvo a 4 °C antes de su uso.

##### *ii. Tampón cinasa (TC)*

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

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

- 25 El enzima mostró una cinética lineal después de la pre-activación mediante auto-fosforilación en las siguientes condiciones:

1,7 µM PIM1 fue incubado 1 h a 28 °C en presencia de ATP 125 µM.

##### *iii. Condiciones de ensayo*

- 30 Concentración de ATP: 200 µM;  $^{33}\text{P}$ - $\alpha$ -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 dowex robotizado*

La mezcla de ensayo consistía en:

- 1) 3x Mezcla del enzima (preparado en Tampón Cinasa 3X), 5 µL/pocillo

- 2) 3x sustrato y mezcla de ATP (preparado en ddH<sub>2</sub>O), junto con <sup>33</sup>P- $\gamma$ -ATP, 5  $\mu$ L/pocillo
- 3) 3x Compuestos del ensayo (diluidos en ddH<sub>2</sub>O – 3% DMSO) - 5  $\mu$ L/pocillo

Ver a continuación la dilución de los compuestos y el esquema de ensayo

v. *Dilución de los compuestos*

- 5 Para la determinación de IC<sub>50</sub>, los compuestos de ensayo fueron recibidos como una solución 1 mM en DMSO 100% y se distribuyeron en placas de 96 pocillos: los compuestos fueron dispuestos en la primera columna de una placa nueva de 96 pocillos (A1 a G1), 100  $\mu$ L/pocillo.

Se utilizó para las diluciones en serie una estación automatizada (Biomek FX, Beckman), produciendo diluciones 1:3 en DMSO 100%, desde la línea A1 a la A10, para todos los compuestos de la columna. Además, se prepararon 4-5 copias de placas hija mediante el reformateo de 5  $\mu$ L del primer set de las placas de dilución en DMSO 100% en placas de 384 pocillos profundos: una copia de estas placas de series de dilución con los compuestos de ensayo se descongelaron el día del estudio, se reconstituyeron a la concentración de trabajo (3 veces la concentración final) con 162  $\mu$ L/pocillo de agua y se utilizó para los ensayos de determinación de IC<sub>50</sub>. En un experimento estándar, la concentración más alta (3X) de los compuestos era típicamente 30  $\mu$ M, mientras que la más baja era típicamente 1,5 nM.

Cada placa de 384 pocillos generó al menos una curva del inhibidor estándar estaurosporina y pocillos de referencia (actividad de enzima total vs actividad no enzimática) para la evaluación de Z' y el ratio de señal respecto al fondo (S/F).

vi. *Esquema de ensayo*

- 20 Placa de 384 pocillos, se preparó el fondo en V (placas de ensayo) con 5  $\mu$ L del compuesto diluido como se ha descrito previamente (3X) y se colocaron entonces en una estación robotizada Plate Trak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene un cabezal de 384 puntas de pipeteo para el comienzo del ensayo, además de un cabezal de 96 puntas para la dispensación de la resina) junto con un reservorio para la mezcla de enzima (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X).
- 25 Los datos se analizaron mediante una versión personalizada del paquete de software "Assay Explorer", el cual proporcionó un ajuste sigmoideo a las curvas de diez diluciones para la determinación de IC<sub>50</sub> en las rutinas secundarias de confirmación de ensayo/éxito.

**Método de ensayo para la inhibición de cinasa PIM2: técnica Dowex**

i. *Tampón cinasa (TC)*

- 30 El tampón para el ensayo de PIM2 se componía de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl<sub>2</sub> 1 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 3  $\mu$ M y BSA 0,2 mg/mL.
- Se expresó PIM2 humana de longitud completa y se purificó como se describe en Fedorov O. et al., PNAS 2007 104, 51, 20523-28.

ii. *Condiciones de ensayo (concentraciones finales)*

- 35 Concentración de enzima = 1,5 nM; ATP = 4  $\mu$ M; <sup>33</sup>P- $\gamma$ -ATP = 1 nM
- Sustrato Aktide (Número de registro del servicio Chemical Abstract 324029-01-8): 5  $\mu$ M

iii. *Ensayo Dowex robotizado*

Ver apartado anterior: mismo procedimiento que el descrito para PIM1

Ensayo de proliferación celular *in vitro*

- 40 Se generó una línea de células BaF3 transfectada con PIM1 siguiendo el procedimiento descrito en Pogacic, V. et al Cancer Research 2007, 67, 6916-6924.

Se obtuvo una línea de células MV-4-11 (leucemia mielomonocítica bifenotípica B) desde ATCC.

El medio para la línea celular BaF3-PIM1 contenía RPMI 1640 más glutamina 2 mM y suero fetal bovino 10%.

- 45 Se sembraron las células de BaF3-PIM1 y MV-4-11 125 células/pocillo y 1250 células/pocillo respectivamente en una placa blanca de 384 pocillos en medio completo y se trató con los compuestos disueltos en DMSO 0,1%, 24 h después de sembrar.

Se incubaron las células a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5% y tras 72 horas se procesó las placas utilizando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

5 CellTiter-Glo era un método homogéneo basado en la cuantificación de del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. Se cuantificó el ATP utilizando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina resultando en la generación de luz. La señal luminiscente era proporcional al número de células presentes en el cultivo.

Se añadió brevemente 25 µL/pocillo de la solución reactiva a cada uno de los pocillos y después de 5 minutos de agitación las microplacas estaban rojas por el luminómetro Envision (PerkinElmer). La señal luminiscente era proporcional al número de células presentes en el cultivo.

10 La actividad inhibidora fue evaluada por comparación de los datos del tratado versus control utilizando el programa Assay Explorer (MDL). Se calculó el IC<sub>50</sub> utilizando una interpolación de curva sigmoidea.

Según los ensayos anteriores de inhibición, los compuestos de fórmula (I) de la invención demostraron poseer una buena actividad inhibidora de PIM1, típicamente con un IC<sub>50</sub> ampliamente por debajo de 0,2 microM.

15 Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención mostraron una buena actividad inhibidora de la proliferación celular, típicamente con un IC<sub>50</sub> en el rango de 1 a 7 microM en MV-4-11 y en el rango de 0,05 a 7 microM en células BaF3-PIM1.

La siguiente tabla A informa de los datos experimentales de algunos de los compuestos más representativos de la fórmula (I) de la invención, habiendo sido probados en el ensayo específico *in vitro* de cinasa descrito anteriormente con el enzima PIM-1 y PIM-2 en comparación con algunos compuestos de referencia previos en el arte.

20 La siguiente tabla A también informa de la actividad anti-proliferativa de algunos compuestos representativos de la fórmula (I) de la invención que fueron probados contra MV-4-11 y células de BaF3-PIM1 en comparación con algunos compuestos de referencia previos en el arte.

Los compuestos de referencia divulgados en la solicitud de patente WO2010/031816 mencionada anteriormente.

Tabla A

Compuesto	PIM-1 IC <sub>50</sub> µM	PIM-2 IC <sub>50</sub> µM	BaF3-PIM1 IC <sub>50</sub> µM	MV4-11 IC <sub>50</sub> µM
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
28	0,007	0,055	0,275	1,736
29	0,019	0,143	0,315	2,618
55	0,017	0,077	0,140	3,605
57	0,016	0,032	0,239	2,603
82	0,001	0,035	0,486	5,965
83	0,004	0,038	0,329	2,888
85	0,012	0,069	0,085	3,658
87	0,009	0,038	0,202	3,613
92	0,005	0,015	0,147	2,200
17	0,034	0,117	0,450	
31	0,023	0,051	0,326	2,593
32	0,008	0,069	2,025	

ES 2 660 265 T3

59	0,040	0,114	0,323	4,620
33	0,004	0,015	0,598	
38	0,020	0,102	3,030	
40	0,043	0,155	0,340	5,036
44	0,024	0,110	6,570	
45	0,041	0,102	3,960	3,170
43	0,012	0,021	7,000	
77	0,007	0,058	2,325	
79	0,013	0,093	1,223	
78	0,006	0,090	4,065	
81	0,011	0,069	6,050	
80	0,020	0,075	3,813	
84	0,011	0,090	0,224	
93	0,001	0,016	0,699	
70	0,016	0,113	0,418	1,500
71	0,014	0,044	0,273	3,140
94	0,020	0,027	0,428	5,425
95	0,006	0,017	0,573	1,260
96	0,001	0,003	5,470	
97	0,007	0,022	1,500	2,100
99	0,002	0,007	0,410	0,672
100	0,001	0,002	3,101	0,616
101	0,001	0,009	0,296	0,939
102	0,019	0,156	0,836	1,640
103	0,011	0,153	1,180	2,930
104	0,004	0,048	7,000	
105	0,016	0,109	6,950	
116	0,003	0,022	0,142	0,861
115	0,003	0,046	0,076	0,812
110	0,022	0,129	3,900	3,195
109	0,011	0,082	6,510	
134	0,002	0,066	4,235	7,055
135	0,001	0,013	6,450	
147	0,026	0,172	0,638	3,620
142	0,034	0,174	0,491	4,890

ES 2 660 265 T3

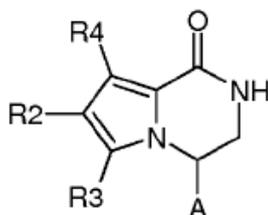
112	0,006	0,016	0,071	1,772
118	0,027	0,152	0,310	0,760
120	0,001	0,003	1,360	5,350
126	0,013	0,021	0,125	0,776
127	0,012	0,024	0,125	0,433
128	0,008	0,032	0,175	0,470
123	0,016	0,045	0,089	0,730
124	0,024	0,160	0,130	0,468
125	0,044	0,097	0,304	0,940
121	0,003	0,012	0,086	0,660
122	0,017	0,086	0,165	0,776
129	0,003	0,012	0,198	0,710
130	0,001	0,003	0,150	
106	0,027	0,099	0,210	
138	0,012	0,173	0,276	
148	0,008	0,012	0,110	
149	0,008	0,019	1,770	
113	0,023	0,036	0,053	

Por lo que se puede observar, los compuestos de la invención están inesperadamente dotados de una potente actividad inhibidora de PIM-1 y PIM-2, resultando en una actividad anti-proliferativa significativamente más alta que la de aquellos compuestos previos en el arte estructuralmente próximos. 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

A es un grupo  $-(CH_2)_{1-3}-X-R_1$ ;

R1 es hidrógeno, halógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil-alquilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

10 R2 es un grupo seleccionado entre alquinilo  $C_2-C_6$ , arilo, y heterociclilo;

R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, o un grupo seleccionado entre cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil-alquilo, alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

15 X es un enlace sencillo o un radical divalente seleccionado entre  $-NR'$ , y  $-O-$ , donde  $R'$  es hidrógeno,  $COR_5$ ,  $C(NH)R_5$ ,  $S(O)_2R_9$ , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo o, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos,  $R'$  y R1 pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; donde:

R5 es  $OR_6$ ,  $NR_7R_8$  o un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil-alquilo, alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; donde:

20 R6 es un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , arilo y heterociclilo;

R7 y R8 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , arilo y heterociclilo;

R9 es un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , arilo y heterociclilo;

25 donde cualquiera de los grupos R1-R9 y  $R'$  se pueden sustituir opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, nitro, grupos oxo ( $=O$ ), ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicililcarboniloxi, alquilidenaminoxio, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterocicililoxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicililamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilil sulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicililaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 en el que:

40 A es  $-(CH_2)_{1-3}-X-R_1$ , donde X es  $-NR'$ ;  $R'$  es  $COR_5$ ; R5 es  $NR_7R_8$  o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil-alquilo, alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, donde R7 y R8 son como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 2 en el que:

A es  $-(CH_2)_{1-3}-X-R_1$ , donde X es  $-NR'$ ; R' es COR<sub>5</sub>; R<sub>5</sub> es NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, arilo y heterociclilo; y

R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo y heterociclilo.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo la cual se selecciona del grupo consistente en:

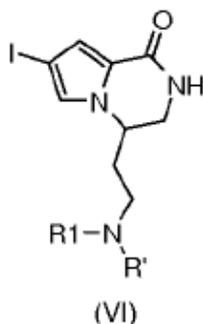
- 5 7-(3-clorofenil)-4-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 2),  
 7-(3-clorofenil)-4-{2-[1-metilpiperidin-4-il]amino}etil}-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 5),  
 (4S)-7-(3-clorofenil)-4-(2-[[1-(1S)-1-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]etil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 8),  
 7-(bifenil-2-il)-4-{2-[1-metilpiperidin-4-il]amino}etil}-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 12),  
 15 7-(3-clorofenil)-4-{2-[1-metilpiperidin-4-il]amino}etil}-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 13),  
 4-(2-aminoetil)-7-(3-clorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 17),  
 4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 18),  
 4-(2-aminoetil)-6-bromo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 27),  
 4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 28),  
 20 4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 29),  
 4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 31),  
 4-(2-aminoetil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 33),  
 4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 37),  
 4-(2-aminoetil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 38),  
 25 4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 39),  
 4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 40),  
 4-(2-aminoetil)-6-(4-hidroxifenil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 43),  
 4-(2-aminoetil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 44),  
 4-(2-aminoetil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 45),  
 30 4-(2-aminoetil)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 47),  
 4-(2-aminoetil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 48),  
 4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 49),  
 4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-6-(tiofen-3-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 51),  
 4-(2-aminoetil)-7-(3,4-difluorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 52),  
 35 4-(2-aminoetil)-7-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 53),  
 4-(2-aminoetil)-6-ciclopropil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 54),  
 4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-(tiofen-3-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 55),  
 4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 57),  
 4-(2-aminoetil)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 59),

- 4-(2-aminoetil)-6-etinil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 61),  
 4-(2-cloroetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 63),  
 4-{4-(2-cloroetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-yl}benzamide (comp 68).
- 5 4-(2-cloroetil)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 70),  
 4-(2-cloroetil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 71),  
 4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}benzamida (comp 77),
- 10 N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}benzamida (comp 78),  
 4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}-N,N-dimetilbenzamida (comp 79),
- 15 4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}-N-metilbenzamida (comp 80),  
 4-{4-(2-hidroxietyl)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-il}-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (comp 81),  
 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(2-hidroxietyl)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 83),
- 20 4-(2-hidroxietyl)-6-[4-(hidroxietyl)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 84),  
 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 85),  
 (4R)-4-(2-aminoetil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 86),  
 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 87),  
 (4R)-4-(2-aminoetil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 88),
- 25 (4S)-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 89),  
 (4S)-4-(3-aminopropil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 90),  
 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 92),  
 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 94),  
 (4S)-6-(4-acetilfenil)-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 95),
- 30 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 96),  
 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 99),
- 35 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 100),  
 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 101),  
 (4S)-4-(3-aminopropil)-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 102),  
 (4S)-4-(3-aminopropil)-6-(tiofen-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 103),
- 40 (4S)-4-(3-aminopropil)-6-(4-hidroxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 104),

ES 2 660 265 T3

- (4S)-4-(3-aminopropil)-6-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 105),
- (4S)-4-(2-cloroetil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 106),
- 5 (4S)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 107),
- (4S)-6-(4-acetilfenil)-4-(3-aminopropil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 110),
- (4S)-4-(3-aminopropil)-6-(4-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 111),
- 10 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 112),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 113),
- 15 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 114),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(dimetilamino)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 115),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-metoxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 116),
- 20 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(2-aminopirimidin-5-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 117),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(naftalen-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 118),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(bifenil-3-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 119),
- 4-[(4S)-4-(2-aminoetil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il]bencenosulfonamida (comp 120),
- 25 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 121),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 122),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-[4-(metilsulfanil)fenil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 123),
- 30 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-terc-butilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 124),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 125),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-clorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 126),
- 35 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 127),
- (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 128),
- 40 (4S)-4-(2-aminoetil)-6-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 129),
- (4S)-6-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-4-(2-aminoetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 130),
- (4S)-6-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 131),

- (4S)-6-(4-etoxi-3-fluorofenil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 132),
- (4S)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6-(3-metilfenil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 133),
- 5 (4S)-4-(3-aminopropil)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 134),
- (4S)-4-(3-aminopropil)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 135),
- 10 (4S)-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 136),
- (4S)-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 137),
- (4S)-6-[4-(aminometil)fenil]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 138),
- 15 (4S)-6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 139),
- (4S)-6-(3-aminoprop-1-in-1-il)-4-(propan-2-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (comp 140),
- 20 2,2-dimetil-N-(2-[(4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)propanamida (comp 141),
- N-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)acetamida (comp 142),
- 2,2-dimetil-N-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)propanamida (comp 143),
- 25 1-terc-butil-3-(2-[(4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)urea (comp 144),
- 1-terc-butil-3-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)urea (comp 145),
- 30 1-butan-2-il-3-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)urea (comp 146),
- N-(2-[(4S)-1-oxo-6-fenil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)metanosulfonamida (comp 147),
- 1-(2-[(4S)-6-(3-metilfenil)-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)guanidina (comp 148), y
- 35 1-(2-[(4S)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-4-il]etil)guanidina (comp 149).
5. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un compuesto como se define en la reivindicación 4 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado por que el proceso comprende la etapa siguiente:
- 40 Etapa 5) reacción de un compuesto de fórmula (VI)



donde R' es hidrógeno o un grupo protector y R1 es como se define en la reivindicación 1, de acuerdo con cualquiera de las etapas alternativas:

Etapas 5a) con un organoboro de fórmula (XII):



donde R2' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

y Z' y Z'' son bien hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, tomados junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido,

10 o

Etapas 5b) con un alquino terminal de fórmula (XIII):

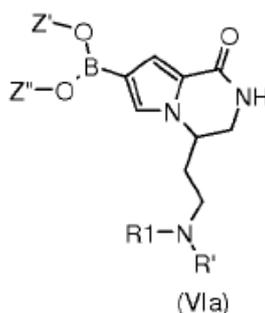


15 donde R<sup>a</sup> es hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

o

Etapas 5') primero, con un reactivo boronilo;

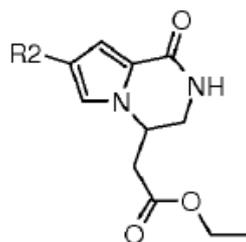
Etapas 5'') después mezcla con el compuesto resultante de fórmula (VIa)



20 donde R1, R', Z' y Z'' son como se define arriba, con un compuesto de fórmula R2''-Q (XIV) donde R2'' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y Q es un halógeno, o un grupo triflato, o un grupo alquilsulfoniloxi o grupo arilsulfoniloxi, tal como mesilato o tosilato,

o

25 Etapas 9) mezcla de un compuesto de fórmula (VII)

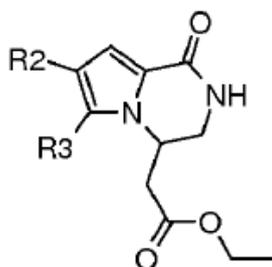


(VII)

donde R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, con un agente reductor;

O

5 Etapa 12) mezcla de un compuesto de fórmula (X)

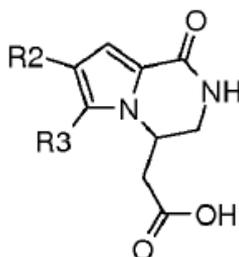


(X)

donde R2 es arilo y R3 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, con un agente reductor;

10 O

Etapa 14) reacción en la condición de la reacción de Curtius, un compuesto de fórmula (XI)



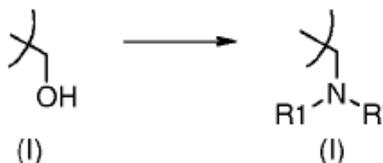
(XI)

donde R2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y R3 es hidrógeno;

15 convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

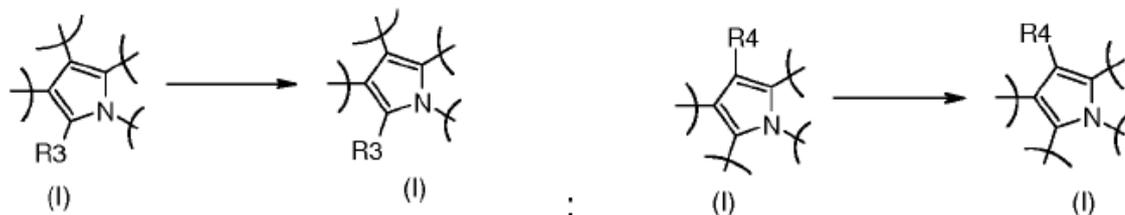
20 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que la conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I) se lleva a cabo con uno de los métodos siguientes:

Conv. b) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo  $-CH_2OH$ , en el correspondiente compuesto de fórmula (I) con un grupo  $-CH_2NR'R_1$



5 donde R1 es como se define en la reivindicación 1 y R' es hidrógeno o un grupo protector de fórmula  $-COOR_6$ , donde R6 es como se define en la reivindicación 1, mediante una secuencia de tres etapas que incluye activación del alcohol, desplazamiento nucleofílico, y manipulación del producto post-nucleófilo hasta una amina;

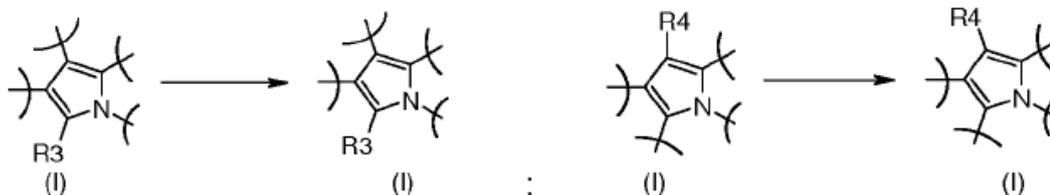
Conv. e) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es hidrógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



10

donde R3 o R4 es un halógeno, mediante reacción con un agente halogenante;

Conv. g) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde R3 o R4 es halógeno en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



15

donde R3 o R4 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo por reacción con un compuesto de fórmula (XXXI) o (XXXII) respectivamente:

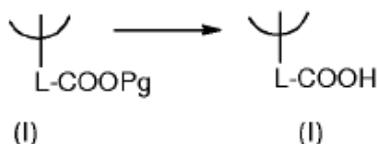
$R3''-G$  (XXXI)  $R4''-G$  (XXXII)

20

donde  $R3''$  o  $R4''$  es alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y G es un grupo apropiado como  $-B(OH)_2$ ,  $-B(OAlk)_2$ ,  $-Sn(Alk)_4$ ,  $ZnHal$ , o  $MgHal$ , bajo formación de enlace carbono mediada por paladio;

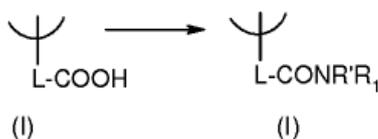
25

Conv. i) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo  $L-COOPg$ , donde L es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil-alquilo, alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y Pg es un grupo protector apropiado, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



donde está presente un grupo  $L-COOH$ , donde L es como se define arriba;

Conv. j) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente un grupo L-COOH donde L es como se define arriba, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



5 donde está presente un grupo L-CONR'R<sub>1</sub>, por tratamiento con una amina de fórmula R<sub>1</sub>R'-NH (XXX), donde R' y R<sub>1</sub> son como se define arriba, en presencia de los agentes de condensación apropiados;

Conv. l) conversión de un compuesto de fórmula (I) donde está presente una amina primaria o secundaria, en el correspondiente compuesto de fórmula (I)



10 donde está presente una amina secundaria o terciaria, por tratamiento con un compuesto de fórmula R'-CHO (XXXIII) donde R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

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

- 15 7. Un método in vitro para la inhibición de una actividad proteína cinasa que 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 o un compuesto como se define en la reivindicación 4.
- 20 8. 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, o un compuesto como se define en la reivindicación 4, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende además uno o varios agentes quimioterapéuticos.
- 30 10. 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 un compuesto como se define en la reivindicación 4, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la reivindicación 8 y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.
11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o un compuesto como se define en la reivindicación 4, para el uso como un medicamento.
12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o un compuesto como se define en la reivindicación 4, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.