Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 05-59507

54. **TITULO** "DERIVADOS DE PIRROLO-PIRAZOL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA"

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** C07D 487/00

71. **SOLICITANTE** PHARMACIA ITALIA SPA.

DOMICILIO MILAN, ITALIA

74. **APODERADO** RINARD CORREA ORDOÑEZ
T.P. 20.281

22. **BOGOTA, D.C.,** JUNIO 17, 2005

(FORMA P-10)

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05053587 00000000 Folios: 320
Fecha (AMD): 2005-06-17 17:28:17
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: PROD DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 19-07-05

① SOLICITUD DE :

[X]	Patente de Invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
[ ]	Capítulo I.	[X]	Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)

Nombre: PHARMACIA ITALIA SPA
Dirección: Via Robert Koch, 1.2, I-20052 Milán, Italia
Nacionalidad o Domicilio: ITALIANA
Lugar de Constitución: MILAN, ITALIA
Teléfono: Fax:
E-Mail

IDENTIFICACION
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Dirección Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.
Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211
E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número 79.143.366 TP 20.281

④ INVENTOR (ES) (72)

Nombre: BRASCA, Maria Gabriella; AMICI, Raffaella; FANCELLI, Daniele; NESI, Marcella; ORSINI, Paolo; ORZI, Fabrizio; ROUSSEL, Patrick; VULPETTI, Anna y PEVARELLO, Paolo.
Dirección: Via Dante Alighieri, 15 I-20090 Cusago (Milan), Italia; Via Eugenio Montale, 34 I-20073 Codogno (Lodi), Italia; Via Montecuccoli, 8 I-20147 Milan, Italia; Via Padre Paolo Reina, 2 I-21047 Saronno (Varese), Italia; Via Don Reina, 7 I-21013 Gallarate (Varese), Italia; Via Angera, 10 I-20125 Milan, Italia; Via XXIV Maggio, 24 I-20014 Nerviano (Milan), Italia; Via Volturno, 80 Portici 3 I-20047 Brugherio (Milan), Italia; Piazza San Pietro in Ciel d'Oro, 7/A I-27100 Pavia, Italia
Nacionalidad o Domicilio: ITALIANA; ITALIANA; ITALIANA; ITALIANA; ITALIANA; ITALIANA; FRANCESA; ITALIANA; ITALIANA.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/050942 Fecha Diciembre 4, 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/056827 A2 Fecha Julio 8, 2004

⑥ Titulo (54) DERIVADOS DE PIRROLO-PIRAZOL SUSTITUIDOS COMÓ INHIBIDORES DE QUINASA.

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 487/00

⑧ Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
60/434,952	Diciembre 19, 2002	US

⑨ Comprobante de pago No. 05-24,872 **Fecha** ABRIL 11 DE 2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [X] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros:

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

Folio

00003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05879587 00000000 Folios: 320
Fecha (AMD): 2005-06-17 17:28:17
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 24.872
FECHA : ABRIL 11 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37736672	11/04/2005	79,875.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTU
1	50005-01-01 .SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

POD-02544

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 078/05 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 17 de febrero de 2005 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= =

Poder otorgado por PHARMACIA ITALIA S.p.A. para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Jane E. Callahan, Notario Público del estado de Nueva York, EE.UU., y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER NO SE TRADUCE POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

PODER GENERAL

Otorgado a Grover F. Fuller Jr.

con dirección Pfizer Inc.
150 East 42nd Street
New York, NY 10017-5612
E.U.A.

o a quien él pueda designar, para actuar en su nombre como nuestro representante en todos los países, en asuntos relacionados con solicitudes de patentes o diseños o en relación con la protección otorgada, con autoridad para suscribir cartas y documentos respecto de estos asuntos a nombre de la firma PHARMACIA & UPJOHN SpA.

Este poder podrá ser revocado en cualquier momento mediante

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2005
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULIMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

Instrumento escrito firmado por un funcionario debidamente autorizado de PHARMACIA & UPJOHN SpA.

Fecha 02/25/04

(Fdo.) Emanuele Barlé

Presidente

LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCE POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

[Sello notarial] JANE E. CALLAHAN
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 01CA4959877
Habilitada en el Condado de Nueva York
La comisión expira 12/11/2005

Estado de Nueva York)
) ss.: No. 389290
Condado de Nueva York)

Yo, NORMAN GOODMAN, Secretario del Condado y Secretario del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, un Tribunal de Registro, legalmente provisto de sello,

CERTIFICO POR EL PRESENTE, de conformidad con la Ley Ejecutiva del Estado de Nueva York, que

Jane E. Callahan

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2005
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

cuyo nombre suscribe el testimonio, declaración, certificado de reconocimiento o prueba adjunto, era en el momento de recibir el mismo una NOTARIO PUBLICO en y para el Estado de Nueva York, debidamente comisionada, juramentada y calificada para actuar como tal; que conforme a la ley, una comisión o un certificado de su carácter oficial, con su firma autógrafa, ha sido registrado en mi oficina; que en el momento de recibir dicha prueba, reconocimiento ó juramento estaba debidamente autorizada para ello; que conozco bien la letra manuscrita de dicha NOTARIO PUBLICO o he comparado la firma que aparece en el instrumento adjunto con su firma autógrafa depositada en mi oficina y considero que dicha firma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, he firmado el presente y estampado mi sello oficial a los 27 días del mes de julio de 2004.

(Firmado) Norman Goodman

Secretario del Condado y Secretario del Tribunal Supremo, Condado de Nueva York

---

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**
   Este documento público
2. ha sido firmado por **Norman Goodman**
3. actuando en calidad de **Secretario del Condado**
4. lleva el sello/timbre del condado de **Nueva York**

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

4 JUN 2005

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULEIMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

<u>Traducción Oficial No. 078/05</u> - **Página 4**

Certificado

5.	en Nueva York, Nueva York	6.	el día 9 de agosto de 2004
7.	por el Subsecretario de Estado Especial, Estado de Nueva York		
8.	No. NYC-10299517A		
9.	Sello/Timbre	10.	Firma

(El Gran Sello del
Estado de Nueva York)

(Fdo.) James Bizzarri

James Bizzarri
Subsecretario de Estado Especial

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

NOTARIA ONCE ... DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2005
BOGOTA D.C. ... ZULMA BAUTISTA NAVARRO ... NOTARIA ONCE

-10999-7 105

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

   This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 09th day of August 2004

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10299517A

9. Seal/Stamp 10. Signature

James Bizzarri

Special Deputy Secretary of State

COTEJO NOTARIA ONCE (11) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUL 2006
BOGOTA D.C. COLOMBIA
MONICA ZULIA SAUTIS NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

215/04
078/05

COMO NOTARIA ONCE (c) E ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR UE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE H EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A VISTA
14 JUN 200
BOGOTA D.C. COLOMBIA
MONICA ZULIA BAPTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (c) E.

106

[redacted]

Rakbock, Lara, Rodriguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.640-3
Tel: +57 1 664 1600
Fax: +57 1 376 2211
www.lakarnet.com

LEGALIZE

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

domiciled in

VIA ROBERT KOCH, 1.2
I-20152
MILANO, ITALY

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or OLGA GEORGETTE OTERO and/or RICARDO METKE and/or JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of

my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b)Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

PODER

La abajo firmada,

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

domiciliada en

VIA ROBERT KOCH, 1.2
I-20152
MILÁN, ITALIA

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or OLGA GEORGETTE OTERO and/or RICARDO METKE and/or JUAN PABLO CONCHA

con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de:

mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de esta sociedad.

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

By Grover F. Fuller, Jr.
Name typewritten: Grover F. Fuller, Jr.
Title: Authorized Attorney

Done and subscribed in New York, NY

On the 25 day of June of 2004

Dado y firmado en New York, NY

A los 25 días del mes de [illegible] de 2004

COMO NOTARIA DICE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2004
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
NOTARIA ONCE (11)

Signature of the person issuing the Power

Firma de la persona que firma el Poder

107

PHARMACIA

Pharmacia & Upjohn S.p.A.
Via Robert Koch, 1.2
20152 Milano, Italia
telefono +39 0248381
telefax +39 0248382734

GENERAL POWER OF ATTORNEY

For anyone Grover F. Fuller Jr.

with the address Pfizer Inc.
150 East 42nd Street
NEW YORK, NY 10017-5612
U.S.A.

or anyone that he may appoint in his stead, to act as our representative in all countries, in matters in connection with applications for patents or designs or in connection with such protection granted, and on letters and documents in these matters be authorized to sign for the firm of PHARMACIA & UPJOHN SpA.

This power of attorney may be revoked at any time by a written instrument executed by a duly authorized officer of PHARMACIA & UPJOHN SpA.

Date 02/25/04

Emanuele Barié

President

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 200
BOGOTA, D.C., COLOMBIA
MONICA ZULAMA BACCA VISTA
NOTARIA ONCE (11) ENCARGADA
ALVARO NAVARRO

[redacted]

-000110

2

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 24th day of June 20004, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in Via Robert Koch, 1.2 I- 20152 Milano, Italy

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as Authorised Attorney

of the judicial person PHARMACIA ITALIA S.p.A.

4. That the judicial person PHARMACIA ITALIA S.p.A.

having its home office in
VIA ROBERT KOCH, 1.2
I-20152
MILANO, ITALY

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the powers of authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Certificate of Incorporation
No. 99075/8678 (14 September 2001)

COUNTY

Notary Public, State Of New York
No. 01CA4868877
Qualified In New York County
Commission Expires 12/11/2006

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 24 días del mes de Junio de 2004, el suscrito Notario

DA FE

1 Que Grover F. Fuller, Jr.

mayor y domiciliado en Via Robert Koch, 1.2 I-20152 Milano, Italia

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Abogado Autorizado

de la persona jurídica PHARMACIA ITALIA S.p.A.

4 Que la persona jurídica PHARMACIA ITALIA S.p.A.

con sede en
VIA ROBERT KOCH, 1.2
I-20152
MILÁN, ITALIA

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6 Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificado de Incorporación
No. 99075/8678 (14 September 2001)

DERECHO NOTARIA ONCE (11) E. EL DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2005
NOTARIA ONCE (11) E
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ELIZABETH VISTA NAVARRO

Notaria Once (11) E

CLERK

NEW YORK

COUNTY

Nº 389290

State of New York
County of New York,

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

JUL 27 2004

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

CUERPO NOTARIA ONCE (11) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 JUN 20

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

NOTARIA ONCE (11)

ISTA NAVARRO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 July 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/056827 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07D 487/00

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/050942

(22) International Filing Date: 4 December 2003 (04.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/434,952 19 December 2002 (19.12.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PHARMACIA ITALIA SPA [IT/IT]; Via Robert Koch, 1.2, I-20052 Milano (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BRASCA, Maria, Gabriella [IT/IT]; Via Dante Alighieri, 15, I-20090 Cusago (Milan) (IT). AMICI, Raffaella [IT/IT]; Via Eugenio Montale, 34, I-20073 Codogno (Lodi) (IT). FANCELLI, Daniele [IT/IT]; Via Montecuccoli, 8, I-20147 Milan (IT). NESI, Marcella [IT/IT]; Via Padre Paolo Reina, 2, I-21047 Saronno (Varese) (IT). ORSINI, Paolo [IT/IT]; Via Don Reina, 7, I-21013 Gallarate (Varese) (IT). ORZI, Fabrizio [IT/IT]; Via Angera, 10, I-20125 Milan (IT). ROUSSEL, Patrick [FR/IT]; Via XXIV Maggio, 24, I-20014 Nerviano (Milan) (IT). VULPETTI, Anna [IT/IT]; Via Volturno, 80 Portici 3, I-20047 Brugherio (Milan) (IT). PEVARELLO, Paolo [IT/IT]; Piazza San Pietro in Ciel d'Oro, 7/A, I-27100 Pavia (IT).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/056827 A2

(54) Title: SUBSTITUTED PYRROLO-PYRAZOLE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: Compounds represented by formula (Ia) or (Ib) and wherein R and R_1 are as defined in the description, and pharmaceutically acceptable salts thereof, are disclosed; the said compounds are useful in the treatment of cell cycle proliferative disorders, e.g. cancer, associated with an altered cell cycle dependent kinase activity.

TITLE OF THE INVENTION

SUBSTITUTED PYRROLO-PYRAZOLE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention:

The present invention relates to pyrrolo-pyrazole derivatives, to a process for their preparation, to pharmaceutical compositions comprising them, and to their use as therapeutic agents, particularly in the treatment of cancer and cell proliferation disorders.

Discussion of the Background

Several cytotoxic drugs such as, e.g., fluorouracil (5-FU), doxorubicin and camptothecins, damage DNA or affect cellular metabolic pathways and thus cause, in many cases, an indirect block of the cell cycle. Therefore, by producing an irreversible damage to both normal and tumor cells, these agents result in a significant toxicity and side-effects.

In this respect, compounds capable of functioning as highly specific antitumor agents by selectively leading to tumor cell arrest and apoptosis, with comparable efficacy but reduced toxicity than the currently available drugs, are desirable.

It is well known that progression through the cell cycle is governed by a series of checkpoint controls, otherwise referred to as restriction points, which are regulated by a family of enzymes known as the Cyclin-dependent kinases (Cdk). In turn, the Cdks themselves are regulated at many levels such as, for instance, binding to cyclins.

The coordinated activation and inactivation of different Cdk/Cyclin complexes is necessary for normal progression through the cell cycle. Both the critical G1-S and G2-M transitions are controlled by the activation of different Cdk/Cyclin activities. In G1, both Cdk4/Cyclin D and Cdk2/Cyclin E are thought to mediate the onset of S-phase. Progression through S-phase requires the activity of Cdk2/Cyclin A whereas the activation of Cdc2/Cyclin A (Cdk1) and Cdc2/cyclin B are required for the onset of mitosis. For a general reference to cyclins and cyclin-dependent kinases see, for instance, Kevin R. Webster et al, in Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, Vol. 7(6), 865-887.

Checkpoint controls are defective in tumor cells due, in part, to disregulation of cdk activity. For example, altered expression of cyclin E and cdks has been observed in tumor cells, and deletion of the cdk inhibitor p27 KIP gene in mice has been shown to result in a higher incidence of cancer.

Increasing evidence supports the idea that the cdks are rate-limiting enzymes in cell cycle progression and, as such, represent molecular targets for therapeutic intervention. In particular, the direct inhibition of cdk/cyclin kinase activity should be helpful in restricting the unregulated proliferation of a tumor cell.

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the invention to provide compounds which are useful in treating cell proliferative disorders caused by and/or associated with an altered cell cycle dependent kinase activity. It is another object to provide compounds which have cdk/cyclin kinase inhibitory activity.

The present inventors have now discovered that certain pyrazole compounds are endowed with cdk/cyclin kinase inhibitory activity and are thus useful in therapy as antitumor agents and lack, in terms of both toxicity and side effects, the aforementioned drawbacks associated with currently available antitumor drugs.

More specifically, the pyrazole derivatives of the invention are useful in the treatment of a variety of cancers including, but not limited to: carcinoma such as bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer, esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma; hematopoietic tumors of lymphoid lineage including leukaemia, acute lymphocitic leukaemia, acute lymphoblastic leukaemia, B-cell lymphoma, T-cell-lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma and Burkett's lymphoma; hematopoietic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome and promyelocytic leukaemia; tumors of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma neuroblastoma, glioma and schwannomas; other tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma,

osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

Due to the key role of cdks in the regulation of cellular proliferation, these pyrazole derivatives are also useful in the treatment of a variety of cell proliferative disorders such as, for example, benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neurofibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis, glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

The compounds of the invention may be useful in treatment of Alzheimer's disease, as suggested by the fact that cdk5 is involved in the phosphorylation of tau protein (J. Biochem. 117, 741-749, 1995).

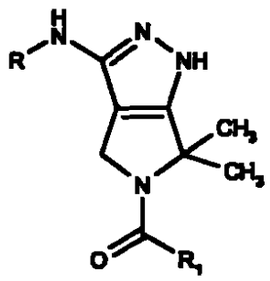
The compounds of this invention, as modulators of apoptosis, may also be useful in the treatment of cancer, viral infections, prevention of AIDS development in HIV-infected individuals, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders.

The compounds of this invention may be useful in inhibiting tumor angiogenesis and metastasis, as well as in the treatment of organ transplant rejection and host versus graft disease.

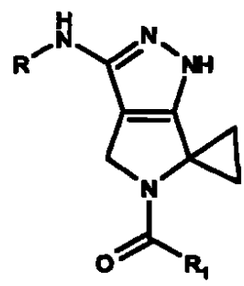
The compounds of the invention may also act as inhibitor of other protein kinases, e.g., protein kinase C in different isoforms, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, weel kinase, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, and thus be effective in the treatment of diseases associated with other protein kinases.

The compounds of the invention are also useful in the treatment and prevention of radiotherapy-induced or chemotherapy-induced alopecia.

Accordingly, the present invention provides a method for treating cell proliferative disorders caused by and/or associated with an altered cell cycle dependent kinase activity, by administering to a mammal in need thereof an effective amount of a pyrazole derivative represented by formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

wherein

R is a group -COR^a, -CONHR^a or -CONR^{a}R^b wherein R^a and R^b are, each independently, hydrogen or an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl or; together with the nitrogen atom to which they are bonded, R^a and R^b may form an optionally substituted 5 or 6 membered heterocycle optionally containing one additional heteroatom or heteroatomic group selected among N, NH, O or S;

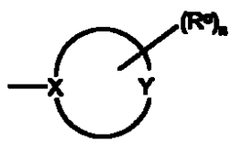
R_1 is selected from the group consisting of:

a) straight or branched C_3-C_4 alkyl;

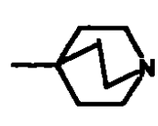
b) cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl or alkyl-cycloalkyl wherein the cycloalkyl moiety comprises any C_3-C_6 cycloalkyl group and wherein the alkyl moiety comprises any straight or branched C_1-C_4 alkyl group:

c) 3-methylthienyl-2-yl; 2-thienyl; phenyl; 2,6-difluorophenyl; 4-(aminosulfonyl)phenyl; 4-(dimethylaminomethyl)phenyl; 4-(4-methylpiperazinyl)methyl-phenyl;

d) a group of formula (IIa) or (IIb):



(IIa)

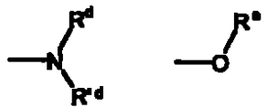


(IIb)

wherein, in formula (IIa), the cycle represents a 5 to 7 membered heterocyclic ring wherin X, directly linked to the rest of the molecule, represents a carbon or nitrogen atom; Y is a

carbon, nitrogen, oxygen or sulfur atom or it is an NH group, provided that at least one of X and Y is other than a carbon atom; R^c is, independently from each other and in any one of the free positions of the heterocyclic ring of formula (IIa), a halogen atom or hydroxy group or it is an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, oxo (=O), alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl or arylcarbonyl; and n is 0 or an integer from 1 to 4;

e) a group of formula (IIc) or (IId):



(IIc) (IId)

wherein R^d, $R^{d'}$ and R^e represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy (-OH), aminocarbonyl ($-CONH_2$) or methylaminocarbonyl ($-CONHCH_3$);

provided that in formula (Ia), when R_1 is a group of formula (IIc) and one of R^d or $R^{d'}$ is a hydrogen atom whilst the other of R^d or $R^{d'}$ is ethyl or n-butyl, then R is other than $-COR^a$ with R^a as 3-bromophenyl, benzyl, 4-tert-butylphenyl, 4-tert-butylphenylmethyl, 4-fluorophenylmethyl, cyclopropyl or 2-naphthylmethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

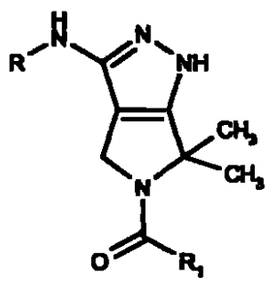
In a preferred embodiment of the method described above, the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of cancer, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

Specific types of cancer that may be treated include carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthoma, thyroid follicular cancer, and Kaposi's sarcoma.

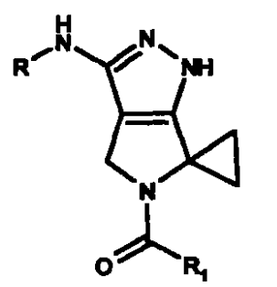
In another preferred embodiment of the method described above, the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis, glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis. In addition, the inventive method provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition as well as treatment of organ transplant rejection and host versus graft disease. The inventive method may also provide cell cycle inhibition or cdk/cyclin dependent inhibition.

In addition to the above, the method object of the present invention provides treatment and prevention of radiotherapy-induced or chemotherapy-induced alopecia.

The present invention also provides a pyrazole derivative represented by formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

wherein

R is a group $-COR^a$, $-CONHR^a$ or $-CONR^aR^b$ wherein R^a and R^b are, each independently, hydrogen or an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl or; together with the nitrogen atom to which they are bonded, R^a and R^b may form an optionally substituted 5 or 6 membered heterocycle optionally containing one additional heteroatom or heteroatomic group selected among N, NH, O or S;

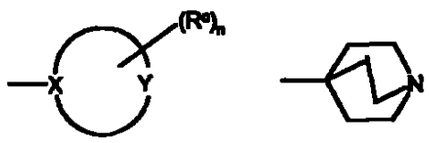
R_1 is selected from the group consisting of:

a) straight or branched C_3-C_4 alkyl;

b) cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl or alkyl-cycloalkyl wherein the cycloalkyl moiety comprises any C_3-C_6 cycloalkyl group and wherein the alkyl moiety comprises any straight or branched C_1-C_4 alkyl group:

c) 3-methylthienyl-2-yl; 2-thienyl; phenyl; 2,6-difluorophenyl; 4-(aminosulfonyl)phenyl; 4-(dimethylaminomethyl)phenyl; 4-(4-methylpiperazinyl)methyl-phenyl;

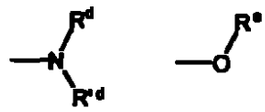
d) a group of formula (IIa) or (IIb):



(IIa) (IIb)

wherein, in formula (IIa), the cycle represents a 5 to 7 membered heterocyclic ring wherin X, directly linked to the rest of the molecule, represents a carbon or nitrogen atom; Y is a carbon, nitrogen, oxygen or sulfur atom or it is an NH group, provided that at least one of X and Y is other than a carbon atom; R^a is, independently from each other and in any one of the free positions of the heterocyclic ring of formula (IIa), a halogen atom or hydroxy group or it is an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, oxo (=O), alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl or arylcarbonyl; and n is 0 or an integer from 1 to 4;

e) a group of formula (IIc) or (IId):



(IIc) (IId)

wherein R^d, R'^d and R^e represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy (-OH), aminocarbonyl ($-CONH_2$) or methylaminocarbonyl ($-CONHCH_3$);

provided that in formula (Ia), when R_1 is a group of formula (IIc) and one of R^d or $R^{d'}$ is a hydrogen atom whilst the other of R^d or $R^{d'}$ is ethyl or n-butyl, then R is other than -COR^a with R^a as 3-bromophenyl, benzyl, 4-tert-butylphenyl, 4-tert-butylphenylmethyl, 4-fluorophenylmethyl, cyclopropyl or 2-naphthylmethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also includes methods for the synthesis of the pyrazole derivatives represented by formulae (Ia) or (Ib) that, unless otherwise provided, may be conveniently grouped and defined as compounds of formula (I). Pharmaceutical compositions comprising the pyrazole derivatives of formula (I) are also included in the present invention.

A more complete appreciation of the invention and many of the attendant advantages thereof will be readily obtained as the same becomes better understood by reference to the following detailed description.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Several heterocyclic compounds are known in the art as protein kinase inhibitors. As an example, 2-carboxamido-pyrazoles and 2-ureido-pyrazoles, and derivatives thereof, have been disclosed as protein kinase inhibitors in the international patent applications WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 and WO 02/70515, all in the name of the applicant itself.

Fused bicyclic compounds comprising pyrazole moieties and possessing kinase inhibitory activity have been also disclosed in WO 00/69846 and WO 02/12242 as well as in WO 03/028720 (PCT/EP02/10534 claiming priority from US patent application No. 09/962162 of September 26, 2001) and copending PCT/EP03/04862 (claiming priority from US patent application 60/381092 of May 17, 2002), all in the name of the applicant itself.

The compounds object of the present invention fall within the scope of the general formula of the aforementioned WO 02/12242, herewith incorporated by reference, but are not specifically exemplified therein.

Unless otherwise specified, when referring to the compounds of formula (I) per se as well as to any pharmaceutical composition thereof or to any therapeutic treatment comprising them, the present invention includes all of the hydrates, solvates, complexes, metabolites

and prodrugs of the compounds of this invention. Prodrugs are any covalently bonded compounds, which release the active parent drug according to formula (I) in vivo.

A metabolite of a compound of formula (I) is any compound into which this same compound of formula (I) is converted, in vivo, for instance upon administration to a mammal in need thereof.

Typically, without however representing a limiting example, upon administration of a compound of formula (I), this same derivative may be converted into a variety of compounds, for instance including more soluble derivatives like hydroxylated derivatives, which are easy to be excreted. Hence, depending upon the metabolic pathway thus occurring, any of these hydroxylated derivatives may be regarded as a metabolite of the compounds of formula (I).

If a chiral center or another form of an isomeric center is present in a compound of the present invention, all forms of such isomer or isomers, including enantiomers and diastereomers, are intended to be covered herein. Compounds containing a chiral center may be used as a racemic mixture, an enantiomerically enriched mixture, or the racemic mixture may be separated using well-known techniques and an individual enantiomer may be used alone. In cases in which compounds have unsaturated carbon-carbon double bonds, both the cis (Z) and trans (E) isomers are within the scope of this invention. In cases wherein compounds may exist in tautomeric forms, such as keto-enol tautomers, each tautomeric form is contemplated as being included within this invention whether existing in equilibrium or predominantly in one form.

In the present description, unless otherwise specified, with the term straight or branched C_1-C_6 alkyl, hence comprehensive of C_1-C_4 alkyl, we intend any of the groups such as, for instance, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, n-hexyl, and the like.

With the term C_3-C_6 cycloalkyl we intend, unless otherwise provided, a cycloaliphatic ring such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term aryl includes carbocyclic or heterocyclic hydrocarbons with from 1 to 2 ring moieties, either fused or linked to each other by single bonds, wherein at least one of the rings is aromatic; if present, any aromatic heterocyclic hydrocarbon also referred to as

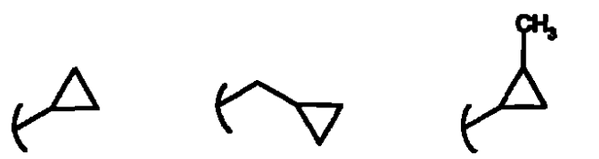
heteroaryl group, comprises a 5 to 6 membered ring with from 1 to 3 heteroatoms or heteroatomic groups selected among N, NH, O or S.

Examples of aryl groups according to the invention are, for instance, phenyl, biphenyl, α- or β-naphthyl, dihydronaphthyl, thienyl, benzothienyl, furyl, benzofuranyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, dihydroquinolinyl, quinoxalinyl, benzodioxolyl, indanyl, indenyl, triazolyl, and the like.

Unless otherwise specified, the term heterocycle or heterocyclyl includes 5 to 6 membered saturated, partly unsaturated or fully unsaturated heterocycles with from 1 to 3 heteroatoms or heteroatomic groups selected among N, NH, O or S.

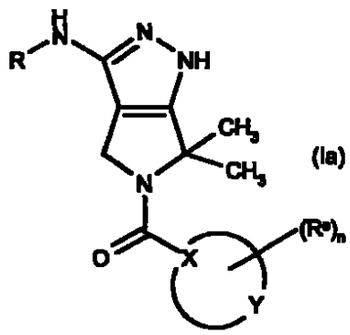
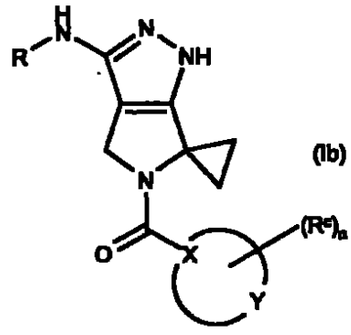
Apart from the fully unsaturated heterocycles, previously referred to as aromatic heterocycles and encompassed by the term aryl, examples of saturated or partly unsaturated heterocycles according to the invention are, for instance, pyran, pyrrolidine, pyrroline, imidazoline, imidazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, thiazoline, thiazolidine, dihydrofuran, tetrahydrofuran, 1,3-dioxolane, piperidine, piperazine, morpholine and the like.

When referring to the compounds of the invention wherein R_1 is grouped under (b), R_1 itself may represent a given cycloalkyl group, for instance cyclopropyl; a given cycloalkyl-alkyl group, for instance cyclopropylmethyl; or even a given alkyl-cycloalkyl group, for instance methylcyclopropyl; all of which have the following formulae:



cycloalkyl cycloalkyl–alkyl alkyl-cycloalkyl

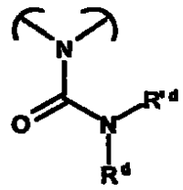
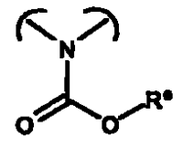
When referring to the compounds of the invention wherein R_1 is a group of formula (IIa), the 5 to 7 membered heterocyclic ring is directly linked to the rest of the molecule through the X atom, as follows:


(Ia)

(Ib)

Examples of these 5 to 7 membered heterocycles include any 5 to 6 membered heterocycle among those already reported and, additionally, 7 membered heterocycles such as, for instance, azepine, diazepine, oxazepine and the like.

Any R^a, if present, is at any one of the free positions of the heterocyclic ring of formula (IIa) by replacement of a hydrogen atom.

When referring to the compounds of the invention wherein R_1 is a group of formula (IIc) or (IId), ureido and carbamate derivatives may be thus identified, having the following sub-formulae:

According to the present invention and unless otherwise provided, any of the above R^a, R^b and R^c groups may be optionally substituted, in any of their free positions, by one or more groups, for instance 1 to 6 groups, independently selected from: halogen, nitro, oxo groups (=O), cyano, alkyl, polyfluorinated alkyl, polyfluorinated alkoxy, alkenyl, alkynyl, hydroxyalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, cycloalkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heterocyclyloxy, methylenedioxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, cycloalkenyloxy, alkylideneaminooxy, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, amino, ureido, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, formylamino, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heterocyclylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkoxyimino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, formyl,

alkylcarbonyl, arylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, arylthio and alkylthio.

In this respect, with the term halogen atom we intend a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

With the term alkenyl or alkynyl we intend any of the aforementioned straight or branched C_2-C_6 alkyl groups further bearing a double or triple bond. Non limiting examples of alkenyl or alkynyl groups of the invention are, for instance, vinyl, allyl, 1-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 1-hexenyl, ethynyl, 2-propynyl, 4-pentynyl, and the like.

With the term polyfluorinated alkyl or alkoxy we intend any of the above straight or branched C_1-C_6 alkyl or alkoxy groups which are substituted by more than one fluorine atom such as, for instance, trifluoromethyl, trifluoroethyl, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropyl, trifluoromethoxy and the like.

With the term alkoxy, aryloxy, heterocyclyloxy and derivatives thereof we intend any of the above alkyl, aryl or heterocyclyl groups linked to the rest of the molecule through a oxygen atom (-O-).

From all of the above, it is clear to the skilled person that any group which name is a composite name such as, for instance, cycloalkylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylalkyloxy, alkylcarbonyloxy, arylalkyl, heterocyclylalkyl and the like, have to be intended as conventionally construed by the parts from which they derive. As an example, a group such as heterocyclylalkyloxy is an alkoxy group, e.g. alkyloxy, wherein the alkyl moiety is further substituted by a heterocyclyl group, and wherein alkyl and heterocyclyl are as above defined.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition salts with inorganic or organic acids, e.g., nitric, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, perchloric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, propionic, glycolic, lactic, oxalic, malonic, malic, maleic, tartaric, citric, benzoic, cinnamic, mandelic, methanesulphonic, isethionic and salicylic acid. Preferably, the acid addition salt of the compounds of the invention is selected between the hydrochloride or mesylate salt.

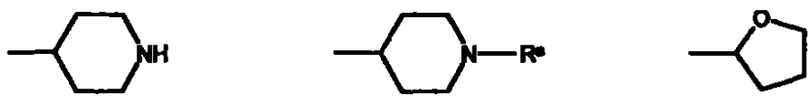
Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) also include the salts with inorganic or organic bases, e.g., alkali or alkaline-earth metals, especially sodium, potassium, calcium or magnesium hydroxides, carbonates or bicarbonates, acyclic or cyclic amines, preferably methylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, piperidine and the like.

A first class of preferred compounds of formula (Ia) or (Ib) is represented by the derivatives wherein R is a group -COR^a, R^a is as above defined and R_1 is tert-butyl.

Another class of preferred compounds of formula (Ia) or (Ib) is represented by the derivatives wherein R is a group -$CONHR^a$, R^a is as above defined and R_1 is tert-butyl.

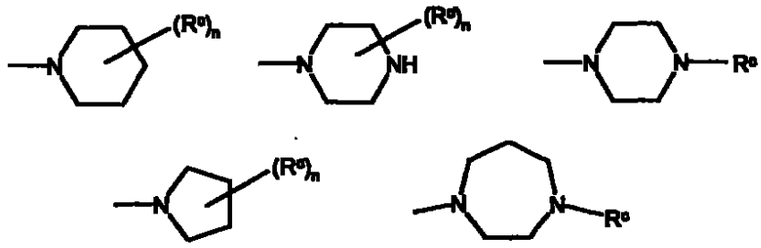
Another class of preferred compounds of formula (Ia) or (Ib) is represented by the derivatives wherein R is a group -$CONR^aR^b$, R^a and R^b are as above defined and R_1 is tert-butyl.

Another class of preferred compounds of formula (Ia) or (Ib) is represented by the derivatives wherein R is as above defined and R_1 is a group of formula (IIa) selected from:



wherein R^c has the above reported meanings.

Another class of preferred compounds of formula (Ia) or (Ib) is represented by the derivatives wherein R is as above defined and R_1 is a group of formula (IIa) selected from:



wherein n and R^c have the above reported meanings.

Particularly preferred, within the above classes, are the compounds of formula (Ia) wherein R is a group -COR^a with R^a as 4-fluorophenyl or cyclobutyl, and R_1 is as defined in the general formula.

Also particularly preferred are the compounds of formula (Ia) wherein R is as defined in the general formula, and R_1 is a group selected from tert-butyl, 1-methyl-piperidyl-4-yl, 1-methyl-piperazinyl-4-yl, 2-(R,S)-tetrahydrofuranyl-2-yl, 2-(R)-tetrahydrofuranyl-2-yl or 2-(S)-tetrahydrofuranyl-2-yl.

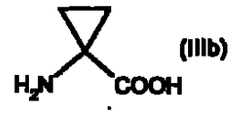
For a general reference to any specific compound of formula (I) of the invention, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt, see the experimental section.

As formerly indicated, a further object of the present invention is represented by the process for preparing the compounds of formula (I).

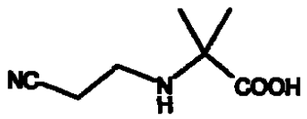
Therefore, the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts may be obtained by a process comprising:

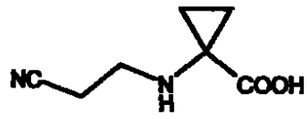
a) reacting a compound of formula (IIIa) or (IIIb)


(IIIa)

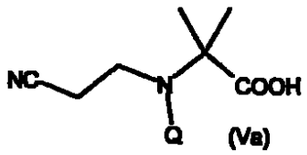

(IIIb)

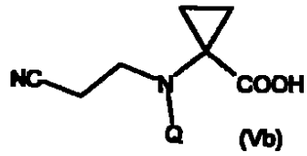
with acrylonitrile so as to obtain the corresponding derivative of formula (IVa) or (IVb)


(IVa)


(IVb)

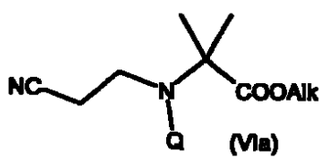
b) protecting the amino group of the compound of formula (IVa) or (IVb) so as to obtain the corresponding derivative of formula (Va) or (Vb)


(Va)

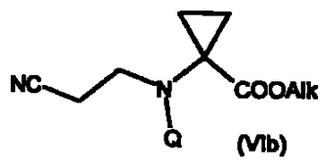

(Vb)

wherein Q is a suitable amino protecting group;

c) reacting the compound of formula (Va) or (Vb) with a suitable alkylating agent so as to obtain the corresponding ester derivative of formula (VIa) or (VIb)



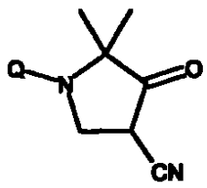
(VIa)



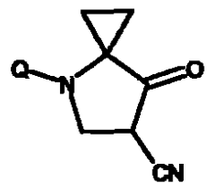
(VIb)

wherein Alk stands for a suitable C_1-C_4 alkyl group;

d) reacting the compound of formula (VIa) or (VIb) with sodium hydride (NaH) so as to obtain the corresponding derivative of formula (VIIa) or (VIIb)

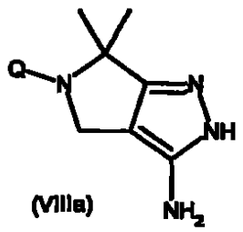


(VIIa)

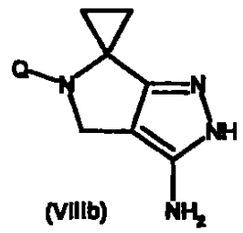


(VIIb)

e) reacting the compound of formula (VIIa) or (VIIb) with hydrazine hydrate so as to obtain the compound of formula (VIIIa) or (VIIIb)

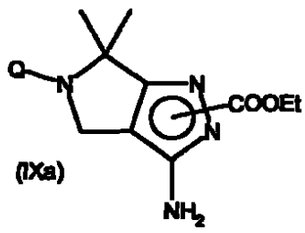


(VIIIa)

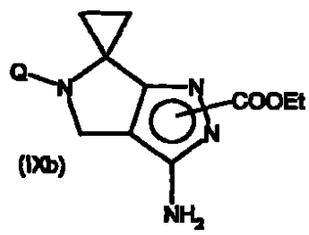


(VIIIb)

f) reacting the compound of formula (VIIIa) or (VIIIb) with ethyl chloroformate so as to obtain the derivative of formula (IXa) or (IXb), each one in any of the two regioisomeric forms



(IXa)



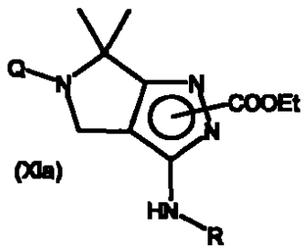
(IXb)

and reacting the compounds of formula (IXa) or (IXb) according to any one of the alternative steps (g.1), (g.2) or (g.3)

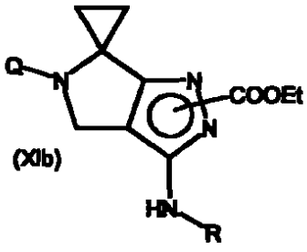
g.1) with a compound of formula (X)

$$R^aCO\text{-}Z \quad (X)$$

wherein R^a is as above defined and Z is a halogen atom, so as to obtain the compound of formula (XIa) or (XIb)



(XIa)



(XIb)

wherein R is a group $-COR^a$;

g.2) with a compound of formula (XII)

$$R^a\text{-}NCO \quad (XII)$$

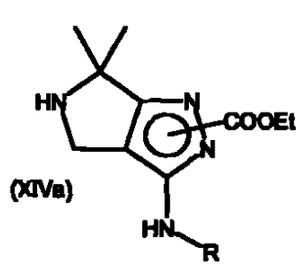
wherein R^a is as above defined so as to obtain the compound of the formula (XIa) or (XIb) wherein R is a group $-CONHR^a$; or

g.3) with a suitable amine of formula (XIII) in the presence of triphosgene or of a suitable chloroformate

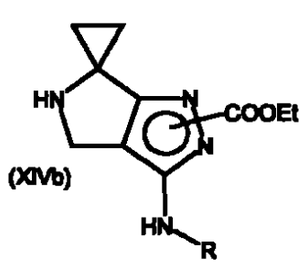
$$HNR^aR^b \quad (XIII)$$

wherein R^a and R^b are as above defined, so as to obtain the compound of formula (XIa) or (XIb) wherein R is a group $-CONR^aR^b$;

h) deprotecting the amino group of the compound of formula (XIa) or (XIb) prepared according to any one of steps from (g.1) to (g.3), so as to obtain the corresponding derivative of formula (XIVa) or (XIVb)



(XIVa)



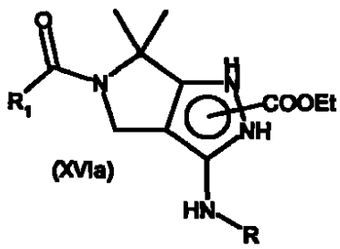
(XIVb)

wherein R has the above reported meanings; and reacting the compound of formula (XIVa) or (XIVb) according to any one of the alternative steps (i.1), (i.2), (i.3) or (i.4)

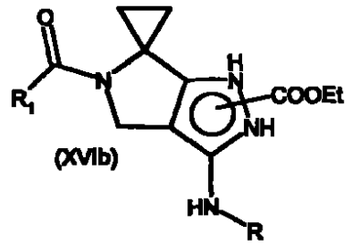
i.1) with an acyl halide derivative of formula (XV)

$$R_1\text{-}COZ \quad (XV)$$

wherein R_1 is as set forth in formula (Ia) or (Ib) under groups (a), (b), (c), (IIa) with X as a carbon atom and (IIb), and Z is a halogen atom, so as to obtain a compound of formula (XVIa) or (XVIb)



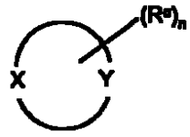
(XVIa)



(XVIb)

wherein R and R_1 are as above defined;

i.2) with a 5 to 7 membered heterocyclic compound of formula (XVII) or a suitable amine of formula (XVIII), in the presence of triphosgene



(XVII)

$$HN(R^d)R^{1d} \quad (XVIII)$$

wherein X is NH and Y, R^e, n, R^d and R^{1d} have the above reported meanings, so as to obtain the corresponding compounds of formula (XVIa) or (XVIb) wherein R is as above defined and R_1 is either a group of formula (IIa) with X as a nitrogen atom and R, Y, R^e and n as above defined, or of formula (IIc) wherein R^d and R^{1d} are as above defined;

i.3) with a carboxylic acid of formula (XIX) in the presence of a suitable condensing agent

$$R_1\text{-}COOH \quad (XIX)$$

so as to obtain a compound of formula (XVIa) or (XVIb) wherein R_1 is as set forth in formula (Ia) or (Ib) under groups (a), (b), (c) or it is a group of formula (IIa) with X as a carbon atom or of formula (IIb), and R, Y, R^e and n are as above defined;

i.4) with a compound of formula (XX)

$$R_1\text{-}COZ \quad (XX)$$

wherein R_1 is a group of formula (IId) and Z is a chlorine or bromine atom, so as to obtain the a compound of formula (XVIa) or (XVIb) wherein R is as defined above and R_1 is a group of formula (IId); and

j) reacting the compound of formula (XVIa) or (XVIb) prepared according to any one of steps from (i.1) to (i.4) under basic conditions, so as to obtain the corresponding derivative of formula (Ia) or (Ib) wherein R and R_1 are as above defined; and, optionally,

k) converting them into other compounds of formula (Ia) or (Ib), respectively, and/or into pharmaceutically acceptable salts thereof.

The above process is an analogy process which can be carried out according to methods well known in the art.

From all of the above, it is clear to the person skilled in the art that if a compound of formula (Ia) or (Ib), prepared according to the above process, is obtained as a mixture of isomers, their separation into the single isomers of formula (Ia) or (Ib), carried out according to conventional techniques, is still within the scope of the present invention.

Likewise, the conversion into the free compound (Ia) or (Ib) of a corresponding salt thereof, according to well-known methods, is still within the scope of the invention.

According to step (a) of the process, a compound of formula (IIIa) or (IIIb) is reacted with acrylonitrile in the presence of a suitable base, for instance sodium hydroxide. The reaction is preferably carried out in water at a temperature ranging from about –10°C to room temperature.

According to step (b) of the process, the amino group of the compound of formula (IVa) or (IVb) is protected according to conventional methods, for instance with tert-butoxycarbonyl anhydride (Boc_2O) and in the presence of a suitable solvent such as acetonitrile or dichloromethane, so as to get the corresponding derivative of formula (Va) or (Vb) wherein the amino protecting group Q just represents tert-butoxycarbonyl (boc).

According to step (c) of the process, the carboxy group of the compound of formula (Va) or (Vb) is converted into the corresponding alkyl ester derivative, for instance by operating in the presence of a suitable alkyl halide, for instance methyl iodide.

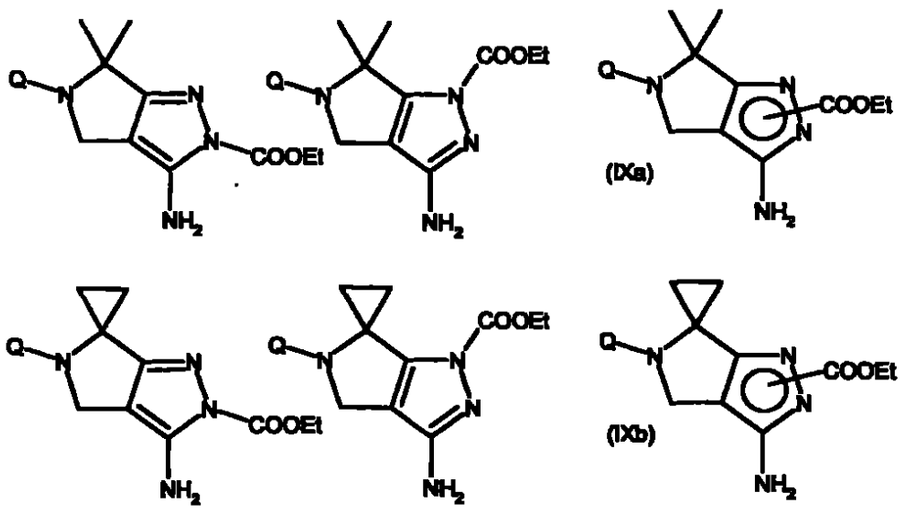
The reaction is carried out in the presence of a suitable solvent such as dimethylformamide and under basic conditions, for instance by using sodium or potassium hydrogencarbonate.

According to step (d) of the process, the compound of formula (VIa) or (VIb) is converted into the corresponding cyclic derivative of formula (VIIa) or (VIIb) through reaction with sodium hydride. The reaction is carried out in the presence of a suitable solvent such as dioxane or tetrahydrofuran at refluxing temperature.

According to step (e) of the process, the compound of formula (VIIa) or (VIIb) is reacted with hydrazine hydrate, preferably with an excess of hydrazine monohydrated, for instance up to 10 equivalents, in the presence of a suitable solvent such as halogenated hydrocarbons, lower alcohols or admixtures thereof. The reaction is preferably carried out in the presence of ethanol, by adding hydrazine to a solution of the compound of formula (VIIa) or (VIIb) and under stirring for a suitable time, for instance about 48 hours, at the temperature ranging from about 20°C to about 70°C. Preferably, the above reaction is carried out also in the presence of glacial acetic acid.

According to step (f) of the process, the compound of formula (VIIIa) or (VIIIb) is reacted with ethyl chloroformate so as to get the corresponding derivative of formula (IXa) or (IXb). The reaction is carried out according to well-known operative conditions, in the presence of a suitable base, for instance diisopropylethylamine, and of a suitable solvent such as tetrahydrofuran.

Clearly, the ethoxycarbonyl group may be bound to any one of the pyrazole nitrogen atoms of both compounds of formula (VIIIa) and (VIIIb) so as to give rise to the following regioisomers of formula (IXa) or (IXb)



In this respect, each couple of regioisomers of formula (IXa) or (IXb) may be conveniently separated according to well-known methods, for instance under chromatographic conditions, and each regioisomer so isolated subsequently worked out. In the alternative, the mixture of regioisomers can be treated as such in the subsequent steps of the process, without providing any separation.

In fact, as the ethoxycarbonyl group leading to two distinct regioisomers is finally removed at the end of the process, it is clear to the skilled person that both the above pathways can be carried out for preparing the compounds of formula (Ia) or (Ib) of the invention.

Preferably, however, the process is carried out by first separating and isolating the regioisomers of formula (IXa) or (IXb) from their mixture, as reported in the working examples, and by subsequently reacting them to the desired compounds.

According to step (g.1) of the process, the compound of formula (IXa) or (IXb) is reacted with a suitable derivative of formula (X) wherein Z represents a halogen atom, preferably chlorine or bromine.

Typically, the compound of formula (IXa) or (IXb) is dissolved in a suitable solvent such as dichloromethane, dimethylformamide, tetrahydrofuran, dioxane or the like, and a suitable base such as triethylamine, diisopropylethylamine, sodium carbonate or the like is

added. The compound of formula (X) is then added and the mixture stirred for a time of about 2 to about 15 hours, at a temperature ranging from about 20°C to about 80°C.

A suitable catalyst such as dimethylamino-pyridine may be optionally used.

According to step (g.2) of the process, the compound of formula (IXa) or (IXb) is reacted with an isocyanate derivative of formula (XII), by operating substantially as set forth in step (g.1) of the process, except that the base may not be required.

According to step (g.3) of the process, the compound of formula (IXa) or (IXb) is reacted with an amine of formula (XIII) in the presence of triphosgene or of a suitable chloroformate, for instance 4-nitrophenyl chloroformate, so as to get the corresponding ureido derivative. The reaction is carried out in tetrahydrofuran (THF) or in a suitable halogenated hydrocarbon, preferably dichloromethane (DCM), and in the presence of a suitable amine such as diisopropylethylamine or triethylamine at a temperature ranging from about -70°C to room temperature.

According to step (h) of the process, the protected amino group in formula (XIa) or (XIb) is deprotected under well-known operative conditions, for instance under acidic conditions in the presence of trifluoroacetic or hydrochloric acid.

The compound of formula (XIa) or (XIb) is thus suspended in a suitable solvent such as dichloromethane or dioxane, and treated with a concentrated solution of the selected acid. Alternatively, commercially available solutions of gaseous hydrogen chloride dissolved in dioxane (4 M HCl) may be advantageously employed. The mixture is then stirred for a time of about 2 hours to about 15 hours at a temperature ranging from about 20°C to about 40°C.

According to any one of steps (i.1), (i.2), (i.3) or (i.4) of the process, the compound of formula (XIVa) or (XIVb) is further reacted with a suitable derivative so as to obtain the corresponding carboxamido, ureido or carbamate derivative of formula (XVIa) or (XVIb).

Step (i.1) is carried out with an acyl halide, preferably chloride, of formula (XV) in a suitable solvent such as dichloromethane and under basic conditions, for instance in the presence of a suitable amine such as diisopropylethylamine.

The reaction allows to obtain carboxamido derivatives of formula (XVIa) or (XVIb) wherein R_1 is as defined in formula (I) under groups from (a) to (c), (IIa) with X as a

carbon atom and (IIb); from the above, it is clear to the skilled person that the atom of the R_1 group which is directly linked to the carbonyl moiety of formula (XVIa) or (XVIb) is a carbon atom.

Step (i.2) is carried out with a heterocyclic derivative of formula (XVII) or of an amine of formula (XVIII), in the presence of triphosgene, substantially as described under step (g.3) of the process.

In this respect, step (i.2) allows to obtain ureido derivatives of formula (XVIa) or (XVIb) wherein R_1 is a group of formula (IIa) with X as a nitrogen atom or of formula (IIc) and wherein Y, R^c, n, R^d and R^{d1} are as above defined.

Likewise, the condensation of step (i.3) is carried out with a carboxylic acid derivative of formula (XIX), in the presence of a suitable condensing agent such as, for instance, dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) or O-benzotriazolyl tetramethylisouronium tetrafluoroborate (TBTU), and by operating according to well-known methods for preparing carboxamido derivatives.

According to step (i.4) of the process, the compound of formula (XIVa) or (XIVb) is reacted with a suitable derivative of formula (XX) wherein R_1 is a group of formula (IId) and R^c is as set forth in formula (Ia) or (Ib), so as to obtain the corresponding carbamate derivatives of formula (XVIa) or (XVIb).

In this respect, the compound of formula (XIVa) or (XIVb) is dissolved in a suitable solvent such as dichloromethane, dimethylformamide, tetrahydrofuran, dioxane or the like, and a suitable base such as triethylamine, diisopropylethylamine, sodium carbonate or the like is added therein. The compound of general formula (XX) is then added and the mixture stirred for a time of about 2 hours to about 15 hours, at a temperature ranging from about 20°C to about 80°C. According to a preferred embodiment, a suitable catalyst such as dimethylamino pyridine may be optionally used.

According to step (j) of the process, the compound of formula (XVIa) or (XVIb) being obtained in any one of steps from (i.1) to (i.4) is reacted with a suitable base, for instance triethylamine, and in the presence of a suitable solvent such as methanol or ethanol so as to obtain the desired compound of formula (Ia) or (Ib).

Finally, as per step (k) of the process, these latter compounds (Ia) or (Ib) may be optionally converted into pharmaceutically acceptable salts as formerly reported and by working according to conventional methods or, alternatively, may converted into additional compounds of formula (Ia) or (Ib).

Just as a non limiting example, compounds of formula (Ia) or (Ib) bearing a carboxyester function may be converted into a variety of derivatives according to methods well known in the art to convert carboxyester groups into carboxamides, N-substituted carboxamides, N,N-disubstituted carboxamides, carboxylic acids, and the like.

The operative conditions are those widely known in the art and may comprise, for instance in the conversion of a carboxyester group into a carboxamide group, the reaction with ammonia or ammonium hydroxide in the presence of a suitable solvent such as a lower alcohol, dimethylformamide or mixtures thereof; preferably the reaction is carried out with ammonium hydroxide in a methanol/dimethylformamide mixture, at a temperature ranging from about 50°C to about 100°C.

Analogous operative conditions apply in the preparation of N-substituted or N,N-disubstituted carboxamides wherein a suitable primary or secondary amine is used in place of ammonia or ammonium hydroxide.

Likewise, carboxyester groups may be converted into carboxylic acid derivatives through basic or acidic hydrolysis conditions, widely known in the art.

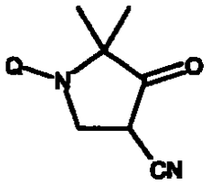
As an additional example, compounds of formula (Ia) or (Ib) bearing an amino function may be easily converted into the corresponding carboxamido or ureido derivatives.

From all of the above it is clear to the skilled person that according to step (k) of the process, any compound of formula (Ia) or (Ib) bearing a functional group which can be further derivitized to another functional group, by working according to methods well known in the art thus leading to other compounds of formula (Ia) or (Ib), has to be intended as comprised within the scope of the present invention.

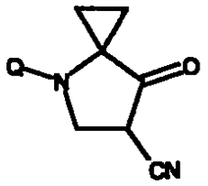
According to any variant of the process for preparing the compounds of formula (I), the starting material and any other reactant is known or easily prepared according to known methods.

As an example, whilst the starting materials of formula (IIIa) or (IIIb) are commercially available, the compounds of formula (X), (XII), (XIII), (XV), (XVII), (XVIII), (XIX) and (XX) are known or can be easily prepared according to known methods.

The intermediate compounds of formula (VIIa) or (VIIb) of the process



(VIIa)



(VIIb)

wherein Q represents a suitable nitrogen protecting group, for instance tert-butoxycarbonyl (boc), are novel and, hence, respresent a further object of the invention.

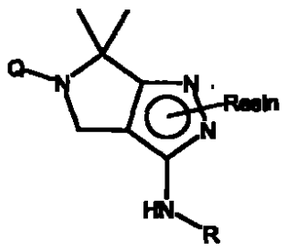
As it will be readily appreciated, if the compounds of formula (I) prepared according to the process described above are obtained as an admixture of isomers, their separation into the single isomers of formula (I), according to conventional techniques, is within the scope of the present invention. Conventional techniques for racemate resolution include, for instance, partitioned crystallization of diastereoisomeric salt derivatives or preparative chiral HPLC.

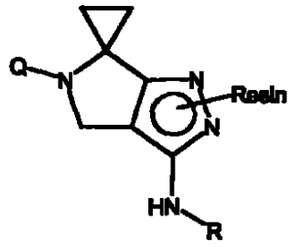
In addition, it is clear from the above that a given compound of formula (Ia) or (Ib) may be prepared either by starting from the mixture of the regioisomers of formula (IXa) or (IXb) or, alternatively, from each one of the two regioisomers themselves.

When preparing the compounds of formula (I) according to any one of the aforementioned process variants, optional functional groups within the starting materials or the intermediates thereof and which could give rise to unwanted side reactions, need to be properly protected according to conventional techniques. Likewise, the conversion of these latter into the free deprotected compounds may be carried out according to known procedures.

In addition, the compounds of formula (I) of the invention may be also prepared according to combinatorial chemistry techniques widely known in the art, by accomplishing the aforementioned reactions between the several intermediates in a serial manner and by working under solid-phase-synthesis (SPS) conditions.

As an example, the compounds of formula (XIa) or (XIb) which are prepared according to any one of steps (g.1), (g.2) or (g.3) can be supported onto a suitable polymeric resin. More particularly, the ethoxycarbonyl group in formula (XIa) or (XIb) may be removed under basic conditions, for instance in the presence of triethylamine or diisopropylamine, and the resultant compound anchored to the above supporting resin, through the pyrazole nitrogen atom itself

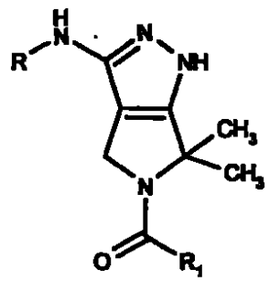




The supported intermediate thus obtained may be then reacted according to step (h) and any one of steps (i.1), (i.2), (i.3) or (i.4) of the process, so as to obtain the corresponding compound of formula (Ia) or (Ib) of the invention still supported on the polymeric resin. Subsequent resin cleavage, for instance under basic or acidic conditions according to known methods, allows to obtain the desired compounds of formula (Ia) or (Ib).

Clearly, by performing the above reactions of the process in a serial manner, that is by following a combinatorial approach for instance as set forth above, several compounds of formula (Ia) and (Ib) may be thus prepared and collected.

Therefore, it is a further object of the present invention a library of two or more compounds of formula (Ia)



(Ia)

wherein

R is a group -COR^a, -$CONHR^a$ or -$CONR^aR^b$ wherein R^a and R^b are, each independently, hydrogen or an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl or; together with the nitrogen atom to which they are bonded, R^a and R^b may form an optionally substituted 5 or 6 membered heterocycle optionally containing one additional heteroatom or heteroatomic group selected among N, NH, O or S;

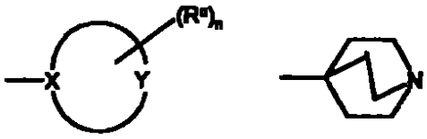
R_1 is selected from the group consisting of:

a) straight or branched C_3-C_4 alkyl;

b) cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl or alkyl-cycloalkyl wherein the cycloalkyl moiety comprises any C_3-C_6 cycloalkyl group and wherein the alkyl moiety comprises any straight or branched C_1-C_4 alkyl group:

c) 3-methylthienyl-2-yl; 2-thienyl; phenyl; 2,6-difluorophenyl; 4-(aminosulfonyl)phenyl; 4-(dimethylaminomethyl)phenyl; 4-(4-methylpiperazinyl)methyl-phenyl;

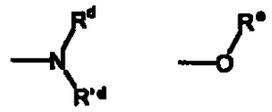
d) a group of formula (IIa) or (IIb):



(IIa) (IIb)

wherein, in formula (IIa), the cycle represents a 5 to 7 membered heterocyclic ring wherin X, directly linked to the rest of the molecule, represents a carbon or nitrogen atom; Y is a carbon, nitrogen, oxygen or sulfur atom or it is an NH group, provided that at least one of X and Y is other than a carbon atom; R^c is, independently from each other and in any one of the free positions of the heterocyclic ring of formula (IIa), a halogen atom or hydroxy group or it is an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, oxo (=O), alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl or arylcarbonyl; and n is 0 or an integer from 1 to 4;

e) a group of formula (IIc) or (IId):



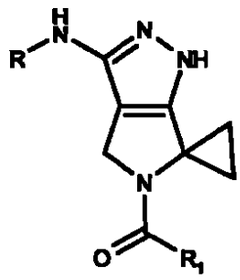
(IIc) (IId)

wherein R^d, R'^d and R^e represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy (-OH), aminocarbonyl (-$CONH_2$) or methylaminocarbonyl (-$CONHCH_3$);

provided that in formula (Ia), when R_1 is a group of formula (IIc) and one of R^d or R'^d is a hydrogen atom whilst the other of R^d or R'^d is ethyl or n-butyl, then R is other than -COR^a with R^a as 3-bromophenyl, benzyl, 4-tert-butylphenyl, 4-tert-butylphenylmethyl, 4-fluorophenylmethyl, cyclopropyl or 2-naphthylmethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Likewise, it is a further object of the present invention a library of two or more compounds of formula (Ib)



(Ib)

wherein

R is a group -COR^a, -$CONHR^a$ or -$CONR^aR^b$ wherein R^a and R^b are, each independently, hydrogen or an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl or; together with the nitrogen atom to which they are bonded, R^a and R^b may form an optionally substituted 5 or 6 membered heterocycle optionally containing one additional heteroatom or heteroatomic group selected among N, NH, O or S;

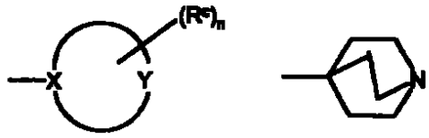
R_1 is selected from the group consisting of:

a) straight or branched C_3-C_4 alkyl;

b) cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl or alkyl-cycloalkyl wherein the cycloalkyl moiety comprises any C_3-C_6 cycloalkyl group and wherein the alkyl moiety comprises any straight or branched C_1-C_4 alkyl group:

c) 3-methylthienyl-2-yl; 2-thienyl; phenyl; 2,6-difluorophenyl; 4-(aminosulfonyl)phenyl; 4-(dimethylaminomethyl)phenyl; 4-(4-methylpiperazinyl)methyl-phenyl;

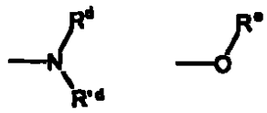
d) a group of formula (IIa) or (IIb):



(IIa) (IIb)

wherein,in formula (IIa), the cycle represents a 5 to 7 membered heterocyclic ring wherin X, directly linked to the rest of the molecule, represents a carbon or nitrogen atom; Y is a carbon, nitrogen, oxygen or sulfur atom or it is an NH group, provided that at least one of X and Y is other than a carbon atom; R^c is, independently from each other and in any one of the free positions of the heterocyclic ring of formula (IIa), a halogen atom or hydroxy group or it is an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, oxo (=O), alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl or arylcarbonyl; and n is 0 or an integer from 1 to 4;

e) a group of formula (IIc) or (IId):



(IIc) (IId)

wherein R^d, $R^{'d}$ and R^e represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy (-OH), aminocarbonyl ($-CONH_2$) or methylaminocarbonyl ($-CONHCH_3$);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

For a general reference to the above libraries of compounds of formula (I) see the experimental section.

From all of the above, it is clear to the skilled person that once a library of pyrrolo-pyrazole derivatives is thus prepared, for instance consisting of a few hundreds or even a few thousands of compounds of formula (Ia) or (Ib), the said library can be very advantageously used for screening towards given kinases, as formerly reported.

See, for a general reference to libraries of compounds and uses thereof as tools for screening biological activities, J. Med. Chem. 1999, 42, 2373-2382; and Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 223-226.

PHARMACOLOGY

The compounds of formula (I) are active as protein kinase inhibitors and are therefore useful, for instance, to restrict the unregulated proliferation of tumor cells.

In therapy, they may be used in the treatment of various tumors, such as those formerly reported, as well as in the treatment of other cell proliferative disorders such as psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis and post-surgical stenosis and restenosis and in the treatment of Alzheimer's disease.

The inhibiting activity of putative Cdk/Cyclin inhibitors and the potency of selected compounds was determined through a method of assay based on the use of the SPA technology (Amersham Pharmacia Biotech).

The assay consists of the transfer of radioactivity labelled phosphate moiety by the kinase to a biotinylated substrate. The resulting 33P-labelled biotinylated product is allowed to bind to streptavidin-coated SPA beads (biotin capacity 130 pmol/mg), and light emitted was measured in a scintillation counter.

Inhibition assay of Cdk2/Cyclin A activity

Kinase reaction: 4 μM in house biotinylated histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 10 μM ATP (0.1 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 4.2 ng Cdk2/Cyclin A complex, inhibitor in a final volume of 30 μl buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom. After 30 min at r.t. incubation, reaction was stopped by 100 μl PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 μM ATP, containing 1 mg SPA beads. Then a volume of 110 μl is transferred to Optiplate.

After 20 min. incubation for substrate capture, 100 µl 5M CsCl were added to allow statification of beads to the top of the plate and let stand 4 hours before radioactivity counting in the Top-Count instrument

IC50 determination: inhibitors were tested at different concentrations ranging from 0.0015 to 10 µM. Experimental data were analyzed by the computer program GraphPad Prizm using the four parameter logistic equation:

y = bottom+(top-bottom)/(1+10^((logIC50-x)*slope))

where x is the logarithm of the inhibitor concentration, y is the response; y starts at bottom and goes to top with a sigmoid shape.

Ki calculation:

Experimental method: Reaction was carried out in buffer (10 mM Tris, pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 0.2 mg/ml BSA, 7.5 mM DTT) containing 3.7 nM enzyme, histone and ATP (constant ratio of cold/labeled ATP 1/3000). Reaction was stopped with EDTA and the substrate captured on phosphomembrane (Multiscreen 96 well plates from Millipore). After extensive washing, the multiscreen plates are read on a top counter. Control (time zero) for each ATP and histone concentrations was measured.

Experimental design: Reaction velocities are measured at different four ATP, substrate (histone) and inhibitor concentrations. An 80-point concentration matrix was designed around the respective ATP and substrate Km values, and the inhibitor IC50 values (0.3, 1, 3, 9 fold the Km or IC50 values). A preliminary time course experiment in the absence of inhibitor and at the different ATP and substrate concentrations allow the selection of a single endpoint time (10 min) in the linear range of the reaction for the Ki determination experiment.

Kinetic parameter estimates: Kinetic parameters were estimated by simultaneous nonlinear least-square regression using [Eq.1] (competitive inhibitor respect to ATP, random mechanism) using the complete data set (80 points):

$$v = \frac{Vm \bullet A \bullet B}{\alpha \bullet Ka \bullet Kb + \alpha \bullet Ka \bullet B + \alpha \bullet Kb \bullet A + A \bullet B + \alpha \bullet \frac{Ka}{Ki} \bullet I \bullet (Kb + \frac{B}{\beta})} \quad \text{[Eq.1]}$$

where A=[ATP], B=[Substrate], I=[inhibitor], Vm= maximum velocity, Ka, Kb, Ki the dissociation constants of ATP, substrate and inhibitor respectively. α and β the cooperativity factor between substrate and ATP binding and substrate and inhibitor binding respectively.

In addition the selected compounds have been characterized on a panel of ser/threo kinases strictly related to cell cycle (Cdk2/Cyclin E, Cdk1/cyclin B1, Cdk5/p25, Cdk4/Cyclin D1), and also for specificity on MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Aurora-2 and Akt.

Inhibition assay of Cdk2/Cyclin E activity

Kinase reaction: 10 μM in house biotinylated histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 30 μM ATP (0.3 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 4 ng GST-Cdk2/Cyclin E complex, inhibitor in a final volume of 30 μl buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom. After 60 min at r.t. incubation, reaction was stopped by 100 μl PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 μM ATP, containing 1 mg SPA beads. Then a volume of 110 μl is transferred to Optiplate. After 20 min. incubation for substrate capture, 100 μl 5M CsCl were added to allow statification of beads to the top of the plate and let stand 4 hours before radioactivity counting in the Top-Count instrument

IC50 determination: see above

Inhibition assay of Cdk1/Cyclin B1 activity

Kinase reaction: 4 μM in house biotinylated histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 20 μM ATP (0.2 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 3 ng Cdk1/Cyclin B complex, inhibitor in a final volume of 30 μl buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom. After 20 min at r.t. incubation, reaction was stopped by 100 μl PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 μM ATP, containing 1 mg SPA beads. Then a volume of 110 μl is transferred to Optiplate. After 20 min. incubation for substrate capture, 100μl 5M CsCl were added to allow statification of beads to the top of the Optiplate and let stand 4 hours before radioactivity counting in the Top-Count instrument.

IC50 determination: see above

Inhibition assay of Cdk5/p25 activity

The inhibition assay of Cdk5/p25 activity was performed according to the following protocol.

Kinase reaction: 10 μM biotinylated histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 30 μM ATP (0.3 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 15 ng CDK5/p25 complex, inhibitor in a final volume of 30 μl buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom. After 30 min at r.t. incubation, reaction was stopped by 100 μl PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 μM ATP, containing 1 mg SPA beads. Then a volume of 110 μl is transferred to Optiplate.

After 20 min. incubation for substrate capture, 100μl 5M CsCl were added to allow statification of beads to the top of the plate and let stand 4 hours before radioactivity counting in the Top-Count instrument.

IC50 determination: see above

Inhibition assay of Cdk4/Cyclin D1 activity

Kinase reaction: 0,4 uM μM mouse GST-Rb (769-921) (# sc-4112 from Santa Cruz) substrate, 10 μM ATP (0.5 μCi $P^{33}\gamma$-ATP), 100 ng of baculovirus expressed GST-Cdk4/Cyclin D1, suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 50 μl buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 40 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μl EDTA 120 mM.

Capture: 60 μl were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μl/well PBS Ca^{++}/Mg^{++} free and filtered by MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μl/well scintillant were added and ^{33}P labeled Rb fragment was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

IC50 determination: see above

Inhibition assay of MAPK activity

Kinase reaction: 10 µM in house biotinylated MBP (Sigma # M-1891) substrate, 15 µM ATP (0.15 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 30 ng GST-MAPK (Upstate Biotechnology # 14-173), inhibitor in a final volume of 30 µl buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom. After 30 min at r.t. incubation, reaction was stopped by 100 µl PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 µM ATP, containing 1 mg SPA beads. Then a volume of 110 µl is transferred to Optiplate.

After 20 min. incubation for substrate capture, 100µl 5M CsCl were added to allow statification of beads to the top of the Optiplate and let stand 4 hours before radioactivity counting in the Top-Count instrument.

IC50 determination: see above

Inhibition assay of PKA activity

Kinase reaction: 10 µM in house biotinylated histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 10 µM ATP (0.2 microM $P^{33}\gamma$-ATP), 0.45 U PKA (Sigma # 2645), inhibitor in a final volume of 30 µl buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom. After 90 min at r.t. incubation, reaction was stopped by 100 µl PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 µM ATP, containing 1 mg SPA beads. Then a volume of 110 µl is transferred to Optiplate.

After 20 min. incubation for substrate capture, 100 µl 5M CsCl were added to allow statification of beads to the top of the Optiplate and let stand 4 hours before radioactivity counting in the Top-Count instrument.

IC50 determination: see above

Inhibition assay of EGFR activity

Kinase reaction: 10 µM in house biotinylated MBP (Sigma # M-1891) substrate, 2 µM ATP (0.04 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 36 ng insect cell expressed GST-EGFR, inhibitor in a final volume of 30 µl buffer (Hepes 50 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, $NaVO_3$ 3µM + 0.2 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom. After 20 min at r.t. incubation, reaction was stopped by 100 µl PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100

+ 500 µM ATP, containing 1 mg SPA beads. Then a volume of 110 µl is transferred to Optiplate.

After 20 min. incubation for substrate capture, 100µl 5M CsCl were added to allow stratification of beads to the top of the Optiplate and let stand 4 hours before radioactivity counting in the Top-Count instrument.

IC50 determination: see above

Inhibition assay of IGF1-R activity

The inhibition assay of IGF1-R activity was performed according to the following protocol.

Kinase reaction: 10 µM biotinylated MBP (Sigma cat. # M-1891) substrate, 0-20 µM inhibitor, 6 µM ATP, 1 microCi ^{33}P-ATP, and 22.5 ng GST-IGF1-R (pre-incubated for 30 min at room temperature with cold 60 µM cold ATP) in a final volume of 30 µl buffer (50 mM HEPES pH 7.9, 3 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 3 µM $NaVO_3$) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After incubation for 35 min at room temperature, the reaction was stopped by addition of 100 µl PBS buffer containing 32 mM EDTA, 500 µM cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10mg/ml streptavidin coated SPA beads. After 20 min incubation, 110 µL of suspension were withdrawn and transferred into 96-well OPTIPLATEs containing 100 µl of 5M CsCl. After 4 hours, the plates were read for 2 min in a Packard TOP-Count radioactivity reader.

Inhibition assay of Aurora-2 activity

Kinase reaction: 8 µM biotinylated peptide (4 repeats of LRRWSLG), 10 µM ATP (0.5 uCi $P^{33}\gamma$-ATP), 15 ng Aurora2, inhibitor in a final volume of 30 µl buffer (HEPES 50 mM pH 7.0, $MgCl_2$ 10 mM, 1 mM DTT, 0.2 mg/ml BSA, 3µM orthovanadate) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 30 minutes at room temperature incubation, reaction was stopped and biotinylated peptide captured by adding 100 µl of bead suspension.

Stratification: 100 µl of CsCl2 5 M were added to each well and let stand 4 hour before radioactivity was counted in the Top-Count instrument.

IC50 determination: see above

Inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity

The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity was performed according to the following protocol.

The Biotin-MCM2 substrate is trans-phosphorylated by the Cdc7/Dbf4 complex in the presence of ATP traced with γ^{33}-ATP. The phosphorylated Biotin-MCM2 substrate is then captured by Streptavidin-coated SPA beads and the extent of phosphorylation evaluated by β counting.

The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity was performed in 96 wells plate according to the following protocol.

To each well of the plate were added:

- 10 µl substrate (biotinylated MCM2, 6 µM final concentration)
- 10 µl enzyme (Cdc7/Dbf4, 12.5 nM final concentration)
- 10 µl test compound (12 increasing concentrations in the nM to µM range to generate a dose-response curve)
- 10 µl of a mixture of cold ATP (10µM final concentration) and radioactive ATP (1/2500 molar ratio with cold ATP) was then used to start the reaction which was allowed to take place at 37°C.

Substrate, enzyme and ATP were diluted in 50 mM HEPES pH 7.9 containing 15 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 3 µM $NaVO_3$, 2mM glycerophosphate and 0.2mg/ml BSA. The solvent for test compounds also contained 10% DMSO.

After incubation for 20 minutes, the reaction was stopped by adding to each well 100 µl of PBS pH 7.4 containing 50 mM EDTA, 1 mM cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10 mg/ml streptavidin coated SPA beads.

After 15 minutes of incubation at room temperature to allow the biotinylated MCM2-streptavidin SPA beads interaction to occur, beads were trapped in a 96 wells filter plate (Unifilter® GF/B™) using a Packard Cell Harvester (Filtermate), washed with distilled water and then counted using a Top Count (Packard).

Counts were blank-subtracted and then the experimental data (each point in triplicate) were analyzed for IC50 determination using a non-linear regression analysis (Sigma Plot).

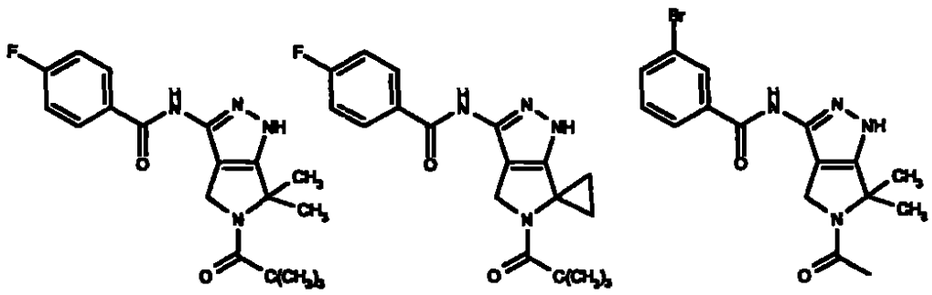
Given the above inhibition assays, the compounds of formula (I) of the invention resulted to possess a remarkable cdk inhibitory activity. See, as an example, the following experimental data (IC_{50}) of two representative compounds of the invention of formula (Ia) and (Ib) being tested against Cdk2/Cyclin A:

Compound 1: N-[5-(2,2-dimethylpropanoyl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl]-4-fluorobenzamide (IC_{50} 0.030 μM); and

Compound 2: N-[5-(2,2-dimethylpropanoyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-spirocyclopropan-3-yl]-4-fluorobenzamide (IC_{50} 0.025 μM).

Surprisingly, the said inhibitory activity resulted to be markedly superior that that of a very close compound of the prior art WO 02/12242, herewith referred to as Reference compound (see compound 1143, bottom of page 76; and example 19, compound bridging pages 242-3 of WO 02/12242), used for comparative purposes and tested against Cdk2/Cyclin A, as formerly reported:

Reference Compound: N-[5-acetyl-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl]-(3-bromo)benzamide (IC_{50} 1.7 μM)



Compound 1 Compound 2 Reference compound

So far, the novel compounds of the invention are unexpectedly endowed with a cdk inhibitory activity significantly higher than that of the structurally closest prior art compounds of WO 02/12242 and are thus particularly advantageous, in therapy, against proliferative disorders associated with an altered cell cycle dependent kinase activity.

The compounds of the present invention can be administered either as single agents or, alternatively, in combination with known anticancer treatments such as radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with cytostatic or cytotoxic agents, antibiotic-

type agents, alkylating agents, antimetabolite agents, hormonal agents, immunological agents, interferon-type agents, cyclooxygenase inhibitors (e.g. COX-2 inhibitors), matrixmetalloprotease inhibitors, telomerase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, anti-growth factor receptor agents, anti-HER agents, anti-EGFR agents, anti-angiogenesis agents (e.g. angiogenesis inhibitors), farnesyl transferase inhibitors, ras-raf signal transduction pathway inhibitors, cell cycle inhibitors, other cdks inhibitors, tubulin binding agents, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, and the like.

If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described below and the other pharmaceutically active agent within the approved dosage range.

Compounds of formula (I) may be used sequentially with known anticancer agents when a combination formulation is inappropriate.

The compounds of formula (I) of the present invention, suitable for administration to a mammal, e.g., to humans, can be administered by the usual routes and the dosage level depends upon the age, weight, conditions of the patient and administration route.

For example, a suitable dosage adopted for oral administration of a compound of formula (I) may range from about 10 to about 500 mg per dose, from 1 to 5 times daily. The compounds of the invention can be administered in a variety of dosage forms, e.g., orally, in the form tablets, capsules, sugar or film coated tablets, liquid solutions or suspensions; rectally in the form suppositories; parenterally, e.g., intramuscularly, or through intravenous and/or intrathecal and/or intraspinal injection or infusion.

The present invention also includes pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient, which may be a carrier or a diluent.

The pharmaceutical compositions containing the compounds of the invention are usually prepared following conventional methods and are administered in a suitable pharmaceutical form. For example, the solid oral forms may contain, together with the active compound, diluents, e.g., lactose, dextrose saccharose, sucrose, cellulose, corn starch or potato starch; lubricants, e.g., silica, talc, stearic acid, magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycols; binding agents, e.g., starches, arabic gum, gelatine

methylcellulose, carboxymethylcellulose or polyvinyl pyrrolidone; disintegrating agents, e.g., starch, alginic acid, alginates or sodium starch glycolate; effervescing mixtures; dyestuffs; sweeteners; wetting agents such as lecithin, polysorbates, laurylsulphates; and, in general, non-toxic and pharmacologically inactive substances used in pharmaceutical formulations. These pharmaceutical preparations may be manufactured in known manner, for example, by means of mixing, granulating, tabletting, sugar-coating, or film-coating processes.

The liquid dispersions for oral administration may be, e.g., syrups, emulsions and suspensions. As an example, the syrups may contain, as carrier, saccharose or saccharose with glycerine and/or mannitol and sorbitol.

The suspensions and the emulsions may contain, as examples of carriers, natural gum, agar, sodium alginate, pectin, methylcellulose, carboxymethylcellulose, or polyvinyl alcohol. The suspension or solutions for intramuscular injections may contain, together with the active compound, a pharmaceutically acceptable carrier, e.g., sterile water, olive oil, ethyl oleate, glycols, e.g., propylene glycol and, if desired, a suitable amount of lidocaine hydrochloride.

The solutions for intravenous injections or infusions may contain, as a carrier, sterile water or preferably they may be in the form of sterile, aqueous, isotonic, saline solutions or they may contain propylene glycol as a carrier.

The suppositories may contain, together with the active compound, a pharmaceutically acceptable carrier, e.g., cocoa butter, polyethylene glycol, a polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester surfactant or lecithin.

With the aim of better illustrating the present invention, without posing any limitation to it, the following examples are now given.

General methods

Before taking into consideration the synthetic preparation of the specific compounds of formula (I) of the invention, for instance as reported in the following examples, attention should be given to the fact that some compounds are herewith listed and indicated according to their chemical name whilst others, most of them, have been conveniently and

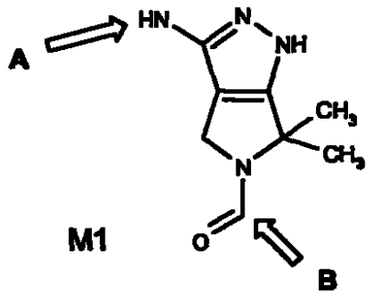
unambiguously identified through a coding system, together with their ^{1}H-NMR data (see following tables III, IV and V) and HPLC/Mass data (see following table VI).

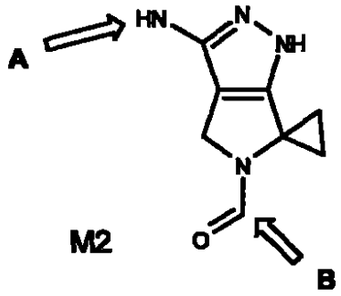
Each code, in particular, identifies a single specific compound of formula (Ia) or (Ib) and consists of three units A-M-B.

A represents any substituent R [see formula (Ia) or (Ib)] and is attached to the rest of the molecule through the -NH-group; each specific A group is represented and consecutively numbered in the following table I.

Likewise, B represents any substituent R_1 [see formula (Ia) or (Ib)] and is attached to the rest of the molecule through the carbonyl (CO) group; each specific B group is represented and consecutively numbered in the following table II.

M refers to the central core of the divalent moiety which is substituted by groups A and B; in particular, M may vary from M1 or M2 as per the formulae below, each identifying the central core of a compound having formula (Ia) or (Ib), respectively:

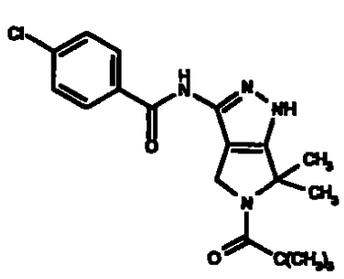




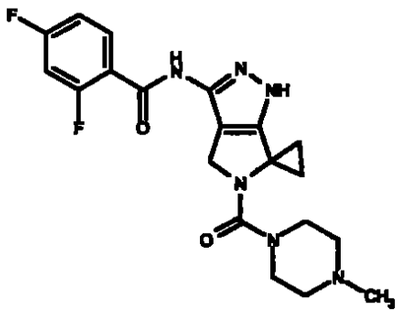
For ease of reference, all of the A and B groups of tables I and II have been identified with the proper chemical formula also indicating the point of attachment with the rest of the molecule M.

Therefore, just as an example, the compound A06-M1-B01 of table III represents the compound of formula (Ia) having the central M1 core, being substituted by the group A06 and by the group B01, in the positions indicated by the arrows; likewise, the compound A04-M2-B08 of table V represents the compound of formula (Ib) having the central M2 core, being substituted by the group A04 and by the group B08, in the positions indicated by the arrows;

40

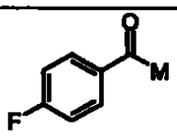
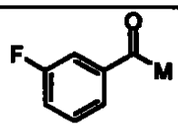
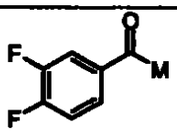
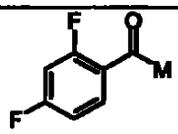
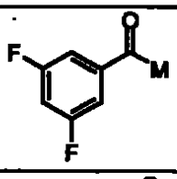
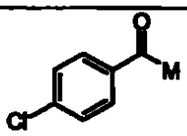
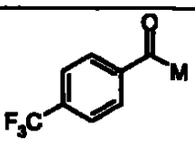
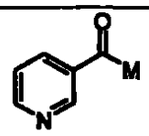
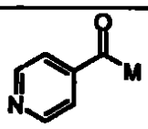
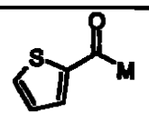


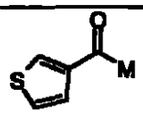
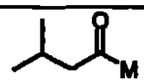
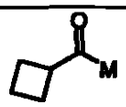
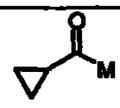
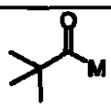
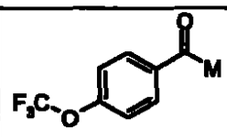
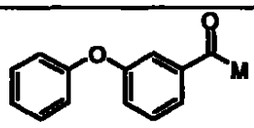
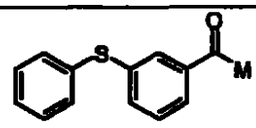
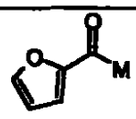
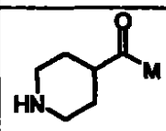
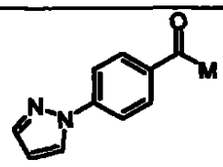
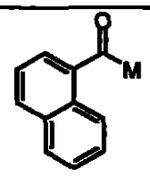
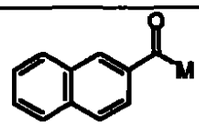
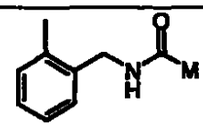
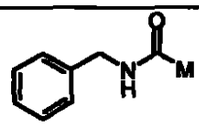
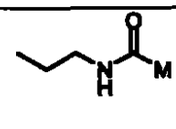
A06-M1-B01

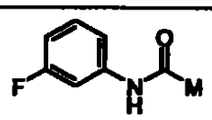
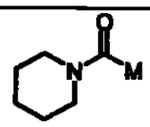
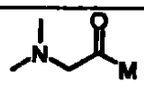
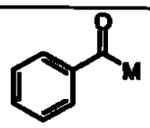
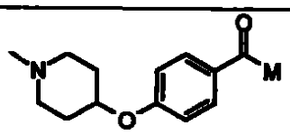
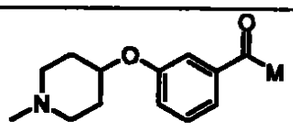
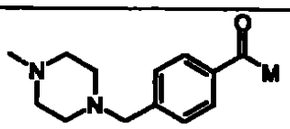
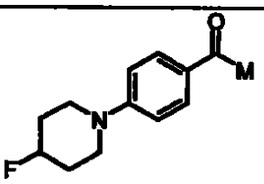
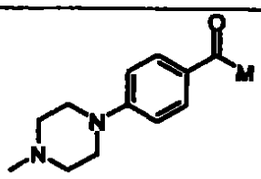
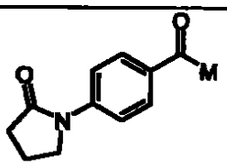
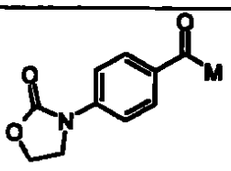
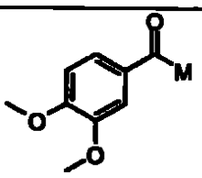
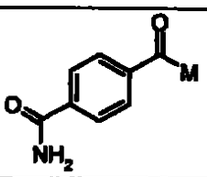
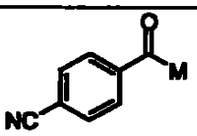
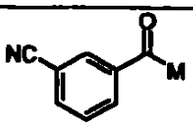
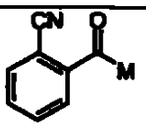


A04-M2-B08

Table I

A01		A02	
A03		A04	
A05		A06	
A07		A08	
A09		A10	

A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	

A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	
A35		A36	
A37		A38	
A39		A40	
A41		A42	

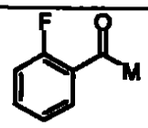
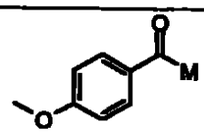
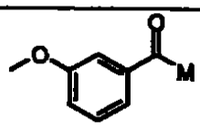
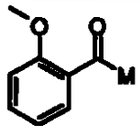
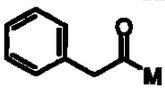
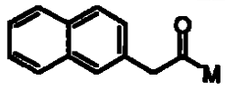
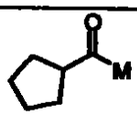
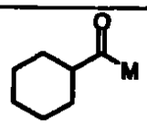
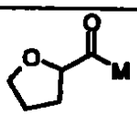
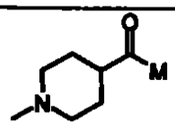
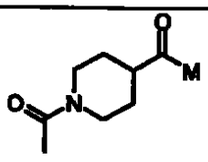
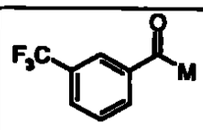
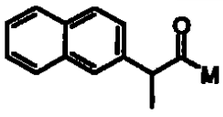
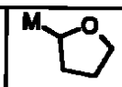
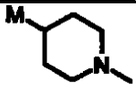
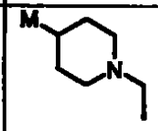
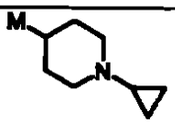
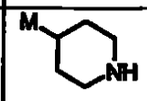
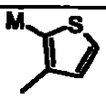
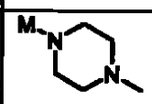
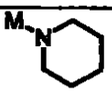
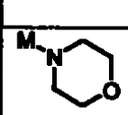
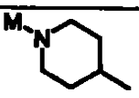
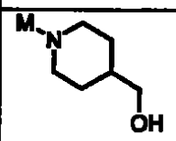
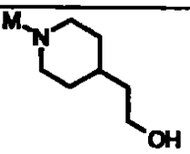
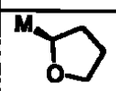
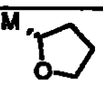
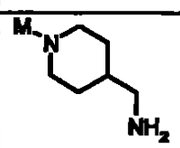
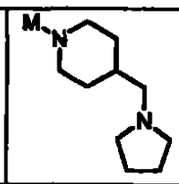
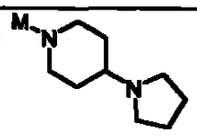
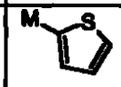
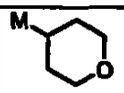
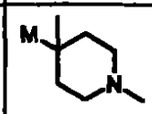
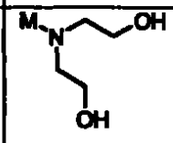
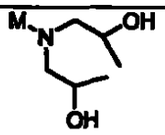
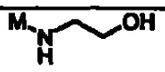
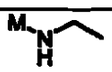
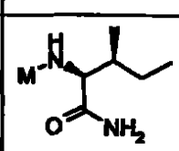
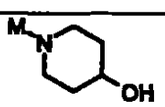
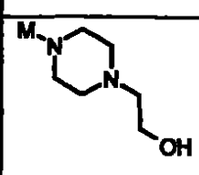
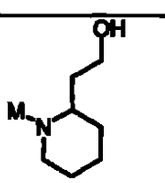
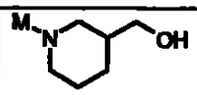
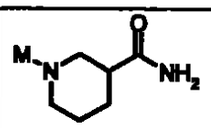
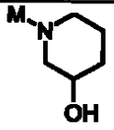
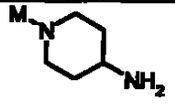
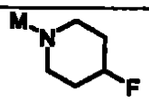
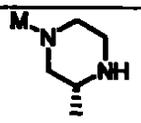
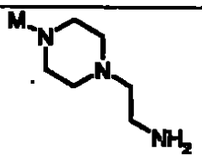
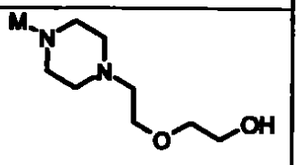
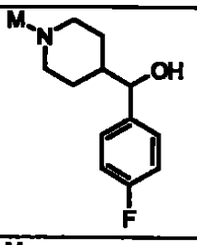
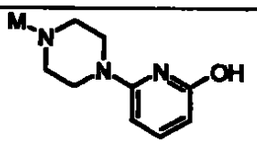
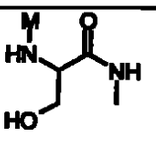
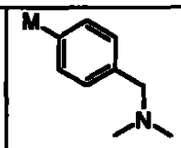
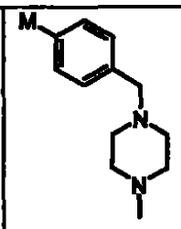
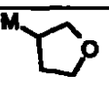
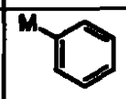
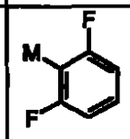
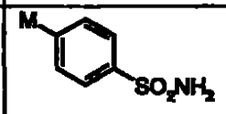
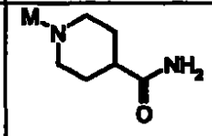
A43		A44	
A45		A46	
A47		A48	
A49		A50	
A51		A52	
A53		A54	
A55			

Table II

B01		B02	
B03		B04	
B05		B06	
B07		B08	
B09		B10	
B11		B12	
B13		B14	
B15		B16	

B17		B18	
B19		B20	
B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	
B29		B30	
B31		B32	

B33		B34	
B35		B36	
B37		B38	
B39		B40	
B41		B42	
B43		B44	
B45		B46	

B47		B48	
B49		B50	
B51		B52	
B53		B54	
B55			

Example 1

N-(2-cyanoethyl)-2-methylalanine

50 g (0.48 mol) of 2-methylalanine were added to a cooled solution (water/ice) of NaOH (19.6 g) in water (100 ml). Once the solution had turned clear, 34 ml (0.50 mol) of acrylonitrile were dropped on cooling. The mixture was left overnight. After 18 hours, 28 ml of acetic acid were added on cooling (water/ice); a white solid precipitated; 200 ml of 95% ethanol were dropped in the flask, stirring was continued for 1 hour, then the mixture was allowed to stand in a fridge for 2-3 hours. After filtration, the solid was collected and dried in an oven at 80°C. The filtrates were evaporated and taken up with ethanol (160 ml).

On cooling a further amount of product was obtained, which was filtered and dried. 72 g of the title compound were obtained from the first filtration. Total yield: 95%.

ESI MS: m/z 157 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.47 (s, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 1.18 (s, 6H).

By working in an analogous manner the following compound was prepared:

1-[(2-Cyanoethyl)amino]cyclopropanecarboxylic acid

EI MS: m/z 154 (M), 136 (M-H_2O), 114 (M-CH2CN), 68 (100%, cyclopr=C=O);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.47 (s, 1H), 2.86 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.48 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.09 (dd, 2H, J = 6.9 Hz, J = 4.1 Hz), 0.86 (dd, 2H, J = 6.9 Hz, J = 4.1 Hz).

Example 2

N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(2-cyanoethyl)-2-methylalanine

44.5 g (0.285 mol) of N-(2-cyanoethyl)-2-methylalanine and 51.7 g of tetramethylammonium hydroxide pentahydrate were dissolved in acetonitrile (2 l) at 40°C and when a clear solution was obtained, 112 g of Boc_2O were added. The mixture was left for 24 hours at 40° C. The day after, further 20 g of Boc_2O were added while maintaining the temperature of 40°C. Every 8-12 hours 20 g of Boc_2O were added up to a total of 192 g. After 4 days the solvent was evaporated, the residue taken up with water (1000 ml) and washed twice with ethyl ether (500 ml). The aqueous fraction was brought to pH 3-4 with citric acid and extracted with ethyl acetate, washed with water (200 ml) and concentrated. 52 g of the title compound were obtained. (yield: 72%).

ESI MS: m/z 274 (M+NH4);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.52 (t, 2H, J = 6.8 Hz)), 2.68 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.18-1.38 (m, 15H).

By working in an analogous manner the following compound was prepared:

1-[(*tert*-Butoxycarbonyl)(2-cyanoethyl)amino]cyclopropanecarboxylic acid

ESI MS: m/z 272 (M+NH4), 255(MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.55 (bs, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 0.97-1.63 (m, 13H).

Example 3

Methyl N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(2-cyanoethyl)-2-methylalaninate

62 g (0.23 mol) of N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(2-cyanoethyl)-2-methylalanine were dissolved in 350 ml of DMF and 50 g of $KHCO_3$ were added. Few minutes after, 30 ml of methyl iodide (MeI) were dropped and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Then a further 15 ml of MeI were added. The mixture was left at room temperature overnight. After dilution with 1.5 l of water, the solution was extracted with ethyl acetate (3 times). The organic phases were washed with a small amount of water, dried over sodium sulfate, evaporated and dried at the mechanical pump. 60.5 g (97%) of methyl N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(2-cyanoethyl)-2-methylalaninate were thus obtained.

ESI MS: m/z 288 (M+NH4);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.55 (m, 5H), 2.70 (t, 2H, J = 6.7 Hz)), 1.40 (s, 6H), 1.36 (s, 9H).

By working in an analogous manner the following compound was prepared:

Methyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)(2-cyanoethyl)amino]cyclopropanecarboxylate

ESI MS: m/z 286 (M+NH4);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.61 (s, 3H), 3.42 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.71 (m, 2H), 1.07-1.62 (m, 13H).

Example 4

***tert*-Butyl 4-cyano-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate**

45 g of methyl N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(2-cyanoethyl)-2-methylalaninate were dissolved in dioxane (240 ml) under nitrogen and 7.9 g of sodium hydride were added. The mixture was refluxed for 6 hours (120 °C internal temperature), and then left to stand overnight at room temperature (TLC: CH_2Cl_2/EtOH 90/10). The solvent was evaporated, water was added (1000 ml) and the mixture was brought to pH 3-4 with citric acid. The aqueous layer was extracted 4 times with ethyl acetate, the extracts washed with a limited amount of water and evaporated. Then the residue was taken up with hexane, evaporated and crystallized from hexane. 33.1 g of *tert*-butyl 4-cyano-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate were thus obtained (yield: 85%).

ESI MS: m/z 237 (M-H-);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.06-4.10 (2s, 2H, conformers), 1.48 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).

By working in an analogous manner the following compound was prepared:
tert-Butyl 6-cyano-7-oxo-4-azaspiro[2.4]heptane-4-carboxylate
ESI MS: m/z 235 (M-H-);
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.63 (t, 1H, J = 9.8 Hz), 4.24 (t, 1H, J = 10.2 Hz), 3.74 (t, 1H, J = 10.2 Hz), 1.67-2.16 (m, 2H), 1.34-1.41 (s, 9H), 0.93-1.20 (m, 2H).

Example 5

tert-Butyl 3-amino-6,6-dimethyl-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(4H)-carboxylate
32 g of *tert*-Butyl 4-cyano-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (0.134 mol) were added to 430 ml of absolute ethanol. To this solution, 9 ml (0.18 mol) of hydrazine hydrate were added, followed by 12 ml of glacial AcOH (1.5 eq); The mixture was stirred at 60 °C for 48 hours, the ethanol was removed, the residue was taken up with 400 ml of sodium hydrogencarbonate solution, and extracted several times with ethyl acetate up to total extraction of the desired product. The organic phases were dried and evaporated. After purification by flash chromatography (eluent: $CHCl_3$/EtOH 97/3) and trituration with a mixture of hexane/ethyl acetate 9/1, 25 g of title compoud were obtained.
Total yield 30.5 g (yield: 88%)
ESI MS: m/z 253 (MH+);
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.06-4.10 (2s, 2H, conformers), 1.48 (2s, 6H, conformers), 1.47 (2s, 9H, conformers).
By working in an analogous manner the following compound was prepared:
tert-Butyl-3-amino-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-6-spirocyclopropane-5(4H)-carboxylate
ESI MS: m/z 251 (MH+);
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (bs, 1H), 5.13 (bs, 2H), 4.16-4.33 (m, 2H), 1.57-1.91 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.65-0.83 (m, 2H).

Example 6

5-*tert*-Butyl 2-ethyl 3-amino-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-2,5(4H,6H)-dicarboxylate and 5-*tert*-butyl 1-ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

15 g of *tert*-Butyl 3-amino-6,6-dimethyl-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(4H)-carboxylate (59.4 mmol) were dissolved in anhydrous THF (150 ml) and treated, at 0°C under Ar atmosphere, first with N,N-diisopropylethylamine (50 ml) and then with $ClCO_2Et$ (4.65 ml, 1 eq.) dropwise. 90 minutes later, the solvent was diluted with EtOAc (1 l), washed with water and then with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc 2/8) to afford 7.3 g of 5-*tert*-butyl 2-ethyl 3-amino-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-2,5(4H,6H)-dicarboxylate as the major compound in 38% yield, together with 5.7 g of 5-*tert*-butyl 1-ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate in 30% yield.

5-*tert*-Butyl 2-ethyl 3-amino-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-2,5(4H,6H)-dicarboxylate

ESI MS: m/z 325 (MH+);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.35 (q, 2H), 4.10 (2s, 2H, conformers), 1.50-1.51 (m, 6H), 1.41-1.43 (2s, 9H, conformers), 1.29 (t, 3H).

5-*tert*-Butyl 1-ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

ESI MS: m/z 325 (MH+);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.28 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.09-4.14 (2s, 2H, conformers), 1.66-1.67 (m, 6H), 1.41-1.44 (2s, 9H, conformers), 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

By working in an analogous manner the following compounds were prepared:

5-*tert*-Butyl 2-ethyl 3-amino-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-6-spirocyclopropane-2,5(4H,6H)-dicarboxylate

ESI MS: m/z 323 (MH+);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.30 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.27 (bs, 2H), 1.65-2.01 (m, 2H), 1.38 (s, 9H) 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.82-0.96 (m, 2H).

5-*tert*-Butyl 1-ethyl 3-amino-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-6-spirocyclopropane-1,5-dicarboxylate

ESI MS: m/z 323 (MH+);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.26 (bs, 2H), 4.21 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.36-1.97 (m, 13H), 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

Example 7

5-*tert*-Butyl 1-ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydro pyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

5-*tert*-Butyl 1-ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (2.0 g, 6.16 mmol) was dissolved in THF (40 ml), treated first with N,N-diisopropylethylamine (5.4 ml, 30.80 mmol) and then, at 0°C, with 4-fluorobenzoyl chloride (800 µl, 6.77 mmol) dissolved in THF (8 ml) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours, concentrated and dissolved in DCM, washed with saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, evaporated and purified by flash chromatography (eluent: hexane/EtOAc 80/20) to afford 2.5 g of the title compound in 90% yield.

ESI MS: m/z 447 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.47 (s, 1H), 8.04-8.17 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 2H), 4.44-4.47 (2s, 2H, conformers), 4.43 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.73-1.75 (2s, 6H, conformers), 1.43-1.46 (2s, 9H, conformers), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

By working in an analogous manner the following compounds were prepared.

5-*tert*-Butyl 2-ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-2,5(4H,6H)-dicarboxylate

ESI MS: m/z 447 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 4.51-4.49 (2s, 2H, conformers), 4.43 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.59-1.60 (2s, 6H), 1.43-1.46 (2s, 9H, conformers), 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

5-*tert*-Butyl 2-ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-6-spirocyclopropane-2,5(4H,6H)-dicarboxylate

ESI MS: m/z 445 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (s, 1H), 7.95-8.06 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 2H), 4.67 (bs, 2H), 4.41 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.80-2.10 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.93-1.06 (m, 2H).

Example 8

5-*tert*-Butyl 1-ethyl 3-({[(3-fluorophenyl)amino]carbonyl}amino)-6,6-

dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

5-*tert*-Butyl 1-ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (3.0 g, 9.24 mmol) was dissolved in anhydrous THF (50 ml), treated at room temperature with 3-fluorophenyl-isocyanate (1.4 g, 10.21 mmol, 1.1 eq) and stirred overnight. The following day the reaction mixture was evaporated, taken up with DCM and washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 90/10) afforded 3.05 g (yield 71%) of the title compound.

ESI MS: m/z 462 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.43 (m, 4H), 1.76 (2s, 6H), 1.48 (2s, 9H, conformers), 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Example 9

5-*tert*-Butyl 1-ethyl 3-[(piperidine-1-carbonyl)-amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydro pyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

To a solution of triphosgene (550 mg, 1.85 mmol, 0.4 eq) in tetrahydrofuran (50 ml) was added, at -40°C, a solution of 5-*tert*-butyl 1-ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (1.5 g, 4.62 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) and N,N-diisopropylethylamine (1.8 ml, 2.2 eq). After 3 hours, a solution of piperidine (690 µl, 1.5 eq) and N,N-diisopropylethylamine (1.2 ml, 1.5 eq) in tetrahydrofuran (25 ml) was added. The reaction was allowed to reach room temperature in 2 hours (TLC: EtOAc/hexane 90/10). After evaporation of the solvent the solid was dissolved in DCM and the solution was washed with brine, the organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The solid was purified by flash chromatography (eluent: EtOAc/hexane 50/50). The solid was treated with diisopropylether and filtered to afford 1.45 g of the title compound in 72% yield.

ESI MS: m/z 436 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.36 (s, 1H), 4.46 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 1.76 (2s, 6H), 1.54 (m, 6H), 1.44 (2s, 9H, conformers), 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Example 10

Ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate hydrochloride

5-*tert*-Butyl 1-ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (2.5 g, 5.59 mmol) was dissolved in dioxane (50 ml) and treated with HCl 4M in dioxane (28 ml, 20 eq). After 2 hours at 40°C (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10) the reaction mixture was concentrated and the residue was treated with diethyl ether, filtered to afford the title compound (2.09 g) as a solid in 98% yield.

ESI MS: m/z 347 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (s, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 4.40 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.92 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

By working in an analogous manner the following compounds were prepared:

Ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxylate hydrochloride

ESI MS: m/z 347 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.69 (s, 6H), 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-6-spirocyclopropane-2(4H)-carboxylate hydrochloride

ESI MS: m/z 345 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (bs, 1H), 10.00 (bs, 2H), 7.93-8.04 (m, 2H), 7.39-7.53 (m, 2H), 4.69 (bs, 2H), 4.41 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.68 (dd, 2H, J = 8.6 Hz, J = 6.1 Hz), 1.41 (dd, 2H, J = 8.6 Hz, J = 6.1 Hz), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Example 11

Ethyl 5-(2,2-dimethylpropanoyl)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate

Ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate hydrochloride (2.0 g, 5.77 mmol) in dichloromethane (70 ml) was treated, at 0°C, with N,N-diisopropylethylamine (1.6 ml, 9.2 mmol, 1.6 eq) and with pivaloyl chloride (780 µL, 6.3 mmol, 1.1 eq). Gradually, the reaction was brought to room temperature and stirred overnight (TLC: CH_2Cl_2/EtOAc 90/10). The solution was washed

with saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, evaporated and purified by flash chromatography (eluent: CH_2Cl_2/EtOAc 90/10) to afford 2.03 g of the title compound in 82% yield.

ESI MS: m/z 431 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.51 (s, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 7.23-7.37 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.42 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.80 (s, 6H), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.22 (s, 9H).

By working in an analogous manner the following compound was prepared:

Ethyl 5-(2,2-dimethylpropanoyl)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5,6-dihydro pyrrolo[3,4-c]pyrazole-6-spirocyclopropane-2(4H)-carboxylate

ESI MS: m/z 429 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (bs, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H), 5.10 (bs, 2H), 4.42 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.33 (dd, 2H, J = 6.8 Hz, J = 4.2 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.22 (s, 9H), 0.90 (dd, 2H, J = 6.8 Hz, J = 4.2 Hz).

Example 12

N-[5-(2,2-dimethylpropanoyl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl]-4-fluorobenzamide

Ethyl 5-(2,2-dimethylpropanoyl)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate (2.0 g, 4.64 mmol) was dissolved in methanol (60 ml), treated with TEA (6.45 ml, 46.4 mmol, 10 eq) and stirred overnight at room temperature. (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5). After evaporation, the solid was treated with diethyl ether/hexane and filtered to afford 1.43 g of the title compound in 86% yield.

ESI MS: m/z 359 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (bs, 1H), 10.91 (bs, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 7.20-7.44 (m, 2H), 4.66-4.92 (bs, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).

By working in an analogous manner the following compounds were prepared:

N-[5-(2,2-dimethylpropanoyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-spirocyclopropan-3-yl]-4-fluorobenzamide

ESI MS: m/z 357 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.59-12.47 (bs, 1H), 10.94 (bs, 1H), 8.02-8.11 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.25 (dd, 2H, J = 6.5 Hz, J = 4.4 Hz), 1.20 (s, 9H), 0.79 (dd, 2H, J = 6.5 Hz, J = 4.4 Hz).

N-{6,6-dimethyl-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}-4-fluorobenzamide

ESI MS: m/z 373 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.49 (bs, 1H), 10.96 (bs, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.86 (m, 2H), 4.56 (t, 1H), 3.83 (m, 2H) 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 6H).

α_D +27.7 (c=0.50, MeOH)

N-{6,6-dimethyl-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}-4-fluorobenzamide

ESI MS: m/z 373 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.49 (bs, 1H), 10.96 (bs, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.86 (m, 2H), 4.56 (t, 1H), 3.83 (m, 2H) 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 6H).

α_D -25.9 (c=0.76, MeOH)

Example 13

4-(1-Methyl-piperidin-4-yloxy)-benzoic acid methyl ester

To a solution of 1-methyl-piperidin-4-ol (6.8 g. 59 mmoles), PPh_3 (triphenylphosphine, 15.5 g, 59 mmoles) and 4-hydroxy-benzoic acid methyl ester (6 g, 39 mmoles) in THF (150 ml) at 0°C, diethyl azodicarboxylate (9.5 ml, 59 mmoles) in THF (30 ml) was slowly added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over a period of 24 hours. It was then evaporated and the residue redissolved in 5% aqueous citric acid (700 ml). The solution was washed with ethyl acetate (3 x 250 ml), made alkaline with concentrated NH_4OH (pH ~ 8) and then extracted with dichloromethane (3 x 250 ml). The combined dichloromethane extracts were washed with brine, dried and evaporated to give an oil which was purified by flash chromatography on silica gel using dichloromethane-MeOH (90 : 10) as eluent, to give the title compound as a yellow oil (7.4 g, 75%).

ESI MS: m/z 250 (MH+);

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.7 (m, 2 H) 2.0 (m, 2 H) 2.2 (m, 5 H) 2.7 (m, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 4.5 (m, 1 H) 7.1 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H) 7.9 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H).

Example 14

4-(1-Methyl-piperidin-4-yloxy)-benzoic acid, hydrochloride

4-(1-Methyl-piperidin-4-yloxy)-benzoic acid methyl ester (7.3 g, 29 mmoles) was dissolved in 6N aq HCl (220 ml). After heating at 85°C for 6 hours, the solvent was removed in vacuo. The residue was taken up with water and evaporated twice and then taken up with acetone two more times. The solid obtained was finally triturated in acetone to give the hydrochloride salt as a white powder (6.4 g, 80% yield).

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 4 H) 2.8 (m, 3 H) 3.3 (m, 4 H) 4.7 (m, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.9 (m, 2 H) 9.9 (d, *J*=20.4 Hz, 1 H) 12.6 (s, 1 H).

Example 15

4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)benzoic acid ethyl ester

A mixture of 4-fluoro-benzoic acid ethyl ester (1.68 g, 10 mmoles), piperidin-4-ol (1.12 g, 11 mmoles) and anhydrous potassium carbonate (1.38 g, 10 mmoles) in DMSO (10 ml) was heated at 120°C for 6 hours. After cooling, the mixture was poured into water and ice (500 ml) and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/EtOAc (10/30) as eluent to give the title compound as a white solid (1.6 g, 64%).

ESI MS: m/z 250 (MH+);

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.4 (m, 2 H) 1.8 (m, 2 H) 3.0 (m, 2 H) 3.7 (m, 2 H) 4.2 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.7 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H) 6.9 (m, 2 H) 7.7 (m, 2 H).

Example 16

4-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)benzoic acid ethyl ester

To a solution of 4-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)benzoic acid ethyl ester (1.25 g. 5 mmoles) in dry dichloromethane (30 ml) at room temperature under an inert atmosphere, it was slowly added DAST (0.97 g, 6 mmoles) in dichloromethane (5 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then quenched with aqueous $NaHCO_3$. The

organic layer was washed with brine, dried and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/EtOAc (70/30) as eluent to give the title compound as a white solid (0.7 g, 56%).

ESI MS: m/z 252 (MH+);

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.8 (m, 2 H) 2.0 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (m, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.8 (s, 1 H) 7.0 (s, 2 H) 7.8 (s, 2 H).

Example 17

4-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)benzoic acid

A mixture of 4-(4-fluoro-piperidin-1-yl)benzoic acid ethyl ester (0.7 g, 2.7 mmoles) in ethanol (50 ml) and a solution of 2N sodium hydroxide (20 ml) was stirred at room temperature for 24 hours. The ethanol was then evaporated, the solution diluted with water (20 ml) and neutralized with 2N HCl. The acid separated as a white solid which was washed with water and dried under vacuum (0.52 g, 82%).

ESI MS: m/z 224 (MH+);

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 2 H) 2.0 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.5 (m, 2 H) 5.0 (s, 1 H) 7.0 (s, 2 H) 7.8 (s, 2 H) 12.2 (s, 1 H).

By working as described in any previous example, that is by using any proper starting material and any suitable reactant according to the process previously disclosed, additional compounds of formula (Ia) and (Ib) were also prepared, as reported in the following table III. For explanatory notes concerning the coding system identifying each specific compound of formula (Ia) and (Ib) see the "general method" at the beginning of the experimental section.

Table III

A02M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).
A03M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (bs, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).

A04M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.24 (s, 9H).
A05M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.54 (bs, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A06M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.43 (bs, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.86 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).
A07M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.47 (bs, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.16 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.85 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.88 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).
A08M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.50 (bs, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.13 (s, 1H,), 8.76 (m, 1H), 8.33 (m, 1H) 7.51 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A09M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.54 (bs, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 4.92 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A10M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.47 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A11M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.11 (bs, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A12M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 10.31 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.12 (m, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.19 (s, 9H), 0.87 (d, 6H, J = 6.5 Hz).
A13M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (bs, 1H), 10.19 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.25-1.70 (m, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.20 (s, 9H).
A14M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.35 (bs, 1H), 10.38 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.20 (s, 9H), 0.78 (m, 4H).

A15M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.3 (bs, 1H), 9.89 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.23 (s, 9H), 1.21 (s, 9H).
A16M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.35 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 4.85 (s, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).
A19M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A20M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.26 (bs, 1H), 10.38 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.52 (m, 3H), 1.64 (m, 10H), 1.23 (s, 9H).
A22M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.43 (bs, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.3-7.6 (m, 7H), 4.99 (s, 2H), 1.71 (m, 6H), 1.26 (s, 9H).
A23M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 1.70 (m, 6H), 1.27 (s, 9H).
A24M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.05 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.91(bs, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.32 (d, 2H, J = 5.85 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.22 (s, 9H).
A25M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.31-12.05 (2bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.00 (bs, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.33 (d, 2H, J = 5.85 Hz), 1.63 (s, 6H), 1.22 (s, 9H).
A28M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.07 (bs, 1H), 8.99 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.5 (m, 6H), 1.22 (s, 9H).
A29M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.36 (bs, 1H), 10.08 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.15 (bs, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.23 (s, 9H).
A02M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (bs, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.9-7.35 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 (m, 2H).

A04M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (bs, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.83 (m, 2H).
A05M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (bs, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 (m, 2H).
A06M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.28 (bs, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.03 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.03 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.83 (m, 2H).
A07M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.32 (bs, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 5.05 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 (m, 2H).
A10M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 (m, 2H).
A12M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.03 (bs, 1H), 10.36 (bs, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.93 (m, 6H), 0.80 (m, 2H).
A13M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.05 (bs, 1H), 10.28 (bs, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.25 (m, 8H), 1.23 (s, 9H), 0.78 (m, 2H).
A14M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.03 (bs, 1H), 10.72 (bs, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.80 (m, 6H).
A15M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.01 (bs, 1H), 9.92 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.22 (s, 18H), 0.78 (m, 2H).
A19M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (bs, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.49(m, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.83 (m, 2H).
A27M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.98 (bs, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.96 (s, 2H),

	2.27 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 0.81 (m, 2H).
A28M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.83 (bs, 1H), 9:03 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.22 (s, 9H), 0.76 (m, 2H).
A30M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.9 (s, 2 H) 7.4-8.1 (m, 5 H) 11.2 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A31M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 1.7 (m, 2 H) 2.0 (m, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.3 (m, 2 H) 2.7 (m, 2 H) 4.5 (m, 1 H) 4.9 (s, 2 H) 7.0 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H) 8.0 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H) 10.7 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A32M1B01.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): (mixture of two conformers) δ ppm 1.25 (s, 18 H) 1.68 (s, 12 H) 1.84 (m, 2 H) 2.07 (m, 4 H) 2.29 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.80 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.82 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 3.11 (m, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.40 (m, 2 H) 3.52 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 4.67 (m, 1 H) 4.87 (m, 1 H) 4.89 (s, 4 H) 7.21 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H) 7.25 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H) 7.45 (m, 2 H) 7.5-7.7 (m, 4 H) 9.90 (bs, 1 H) 9.97 (bs, 1 H) 10.93 (s, 2 H) 12-13 (bs, 2 H).
A33M1B01.2HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 2.8 (s, 3 H) 3.4 (m, 10 H) 4.9 (s, 2 H) 7.6 (s, 2 H) 8.1 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H) 10.4 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H)
A34M1B01.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 1.9 (m, 4 H) 3.4 (m, 4 H) 4.9 (m, 1 H) 4.9 (s, 2 H) 7.0 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H) 7.9 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H) 10.6 (s, 1 H)
A35M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 2.3 (s, 3 H) 2.5 (m, 4 H) 3.1 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 6.9 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.9 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 10.5 (s, 1 H) 12.3 (s, 1 H)
A36M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 2.1 (m, 2 H) 2.5 (t, *J*=8.0 Hz, 2 H) 3.9 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 7.8

	(d, J=8.9 Hz, 2 H) 8.0 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 10.8 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A37M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.1 (m, 2 H) 4.5 (m, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 7.7 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.1 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 10.9 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A38M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 3.9 (s, 3 H) 4.9 (s, 2 H) 7.1 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.7 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 10.8 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A38M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.8 (m, 2 H) 1.2 (s, 9 H) 2.3 (m, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 3.9 (s, 3 H) 5.0 (s, 2 H) 7.1 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (m, 1 H) 10.8 (s, 1 H) 12.2 (s, 1 H)
A39M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.9 (s, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 8.0 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A40M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 3 H) 4.9 (s, 2 H) 8.0 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.1 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 11.2 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A41M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.9 (s, 2 H) 7.7 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.3 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 11.2 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A43M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.9 (s, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (m, 1 H) 10.9 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A44M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.25 (s, 9 H) 1.68 (s, 6 H) 3.85 (s, 3 H) 4.88 (s, 2 H) 7.03 (m, 2 H) 8.01 (d, J=8.29 Hz, 2 H) 10.74 (s, 1 H) 12.40 (s, 1 H)
A45M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 4.9 (s, 2 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 10.9 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A46M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.0

	(s, 3 H) 4.9 (s, 2 H) 7.1 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.2 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.6 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.8 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1 H) 10.3 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A47M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 3.6 (s, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.32 (m, 4 H) 10.7 (s, 1 H) 12.3 (s, 1 H)
A48M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.16 (s, 9 H) 1.60 (s, 6 H) 3.78 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 7.47 (m, 3 H) 7.80 (s, 1 H) 7.86 (m, 3 H) 10.74 (s, 1 H) 12.30 (s, 1 H)
A49M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.23 (s, 9 H) 1.67 (m, 14 H) 2.79 (m, 1 H) 4.80 (s, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H)
A50M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.32 (m, 6 H) 1.23 (s, 9 H) 1.74 (m, 4 H) 1.64 (s, 6 H) 2.36 (m, 1 H) 4.79 (s, 2 H) 10.30 (s, 1 H) 12.21 (s, 1 H)
A51M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 2.0 (m, 4 H) 3.9 (m, 2 H) 4.4 (dd, *J*=8.2, 5.6 Hz, 1 H) 4.8 (s, 2 H) 10.1 (s, 1 H) 12.3 (s, 1 H)
A52M1B01.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 1.9 (m, 4 H) 2.6 (m, 1 H) 2.8 (m, 3 H) 3.0 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 9.6 (s, 1 H) 10.6 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A53M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.4 (m, 1 H) 1.5 (m, 1 H) 1.6 (s, 6 H) 1.7 (m, 2 H) 2.0 (s, 3 H) 2.6 (m, 2 H) 3.0 (t, *J*=13.0 Hz, 1 H) 3.8 (d, *J*=13.7 Hz, 1 H) 4.4 (d, *J*=12.9 Hz, 1 H) 4.8 (s, 2 H) 10.4 (s, 1 H) 12.3 (s, 1 H)
A54M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.52 (bs, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 4.91 (bs, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A01M1B02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.65 (s, 6 H), 2.0 (m, 4 H) 3.79 (m, 2 H), 4.53 (t, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 8.05 (m, 2

	H), 10.92 (s, 1 H), 12.45 (s, 1 H).
A48M1B02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.59 (s, 3 H) 1.60 (s, 3 H) 1.86 (m, 4 H) 3.70 (m, 2 H) 3.76 (s, 2 H) 4.44 (t, *J*=6.52 Hz, 1 H) 4.55 (d, *J*=12.44 Hz, 1 H) 4.72 (d, *J*=12.56 Hz, 1 H) 7.46 (m, 3 H) 7.78 (s, 1 H) 7.86 (m, 3 H) 10.74 (s, 1 H) 12.32 (s, 1 H)
A03M1B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.7 (s, 6 H) 2.0 (m, 4 H) 3.8 (m, 2 H) 4.6 (t, *J*=6.6 Hz, 1 H) 4.7 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H) 4.9 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H) 7.6 (ddd, *J*=10.5, 8.5, 8.4 Hz, 1 H) 7.9 (m, 1 H) 8.1 (m, 1 H) 11.1 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H) α_D +24.5 (c=1.08, MeOH)
A12M1B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.92 (d, *J*=6.58 Hz, 6 H) 1.65 (d, *J*=2.44 Hz, 6 H) 1.96 (m, 5 H) 2.16 (d, *J*=6.95 Hz, 2 H) 3.80 (m, 2 H) 4.53 (dd, *J*=6.95, 6.10 Hz, 1 H) 4.68 (m, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 12.30 (s, 1 H) α_D +24.0 (c=1.00, MeOH)
A13M1B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.64 (s, 6 H) 1.97 (m, 10 H) 3.25 (m, 1 H) 3.80 (m, 2 H) 4.55 (t, *J*=6.58 Hz, 1 H) 4.70 (m, 2 H) 10.26 (s, 1 H) 12.28 (s, 1 H) α_D +24.7 (c=1.09, MeOH)
A32M1B14.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): (mixture of two conformers) δ ppm 1.68 (s, 12 H) 1.8-2.1 (m, 10 H) 2.30 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.80 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.83 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 3.1-3.3 (m, 4 H) 3.45 (m, 2 H) 3.52 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 3.7-3.8 (m, 4 H) 4.56 (dd, *J*=7.0, 6.0 Hz, 2 H) 4.66 (m, 1 H) 4.71, 4.88 (2 d, J=13 Hz, 4 H) 4.87 (m, 1H) 7.21 (dd, *J*=8.0, 2.3 Hz, 1H) 7.26 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H) 7.46 (m, 2 H) 7.5-7.7 (m, 4 H) 9.89 (bs, 2 H) 10.94 (s, 2 H) 12-13 (bs, 2 H). α_D +17.4 (c=1.02, MeOH).
A33M1B14.2HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.7 (s, 3 H) 1.7 (s, 3 H) 2.0

	(m, 4 H) 2.8 (s, 3 H) 3.7 (m, 10 H) 3.8 (m, 2 H) 4.6 (dd, *J*=7.3, 5.9 Hz, 1 H) 4.7 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H) 4.9 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H) 7.6 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 8.0 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 10.3 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H) α_D +14.7 (c=1.09, MeOH)
A31M1B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.7 (s, 6 H) 2.1 (m, 8 H) 2.8 (m, 3 H) 3.3 (m, 4 H) 3.8 (m, 2 H) 4.6 (dd, *J*=7.2, 6.1 Hz, 1 H) 4.7 (m, 1 H) 4.7 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H) 4.9 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 8.0 (m, 2 H) 9.9 (m, 1 H) 10.8 (s, 1 H) 12.2 (s, 1 H) α_D (as hydrochloride salt) +17.0 (c=1.08, MeOH)
A01M2B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 10.98 (bs, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 4.56 (t, 1H), 3.77 (m, 2H) 2.24 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 0.93 (s, 2H). α_D +15.9 (c=1.06, MeOH)
A12M1B21.HCO_2H	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.9 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H) 1.2 (s, 3 H) 1.5 (m, 2 H) 1.7 (s, 6 H) 2.2 (m, 12 H) 4.7 (s, 2 H) 8.2 (s, 1 H) 10.4 (s, 1 H) 12.3 (s, 1 H)
A01M1B21.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): (mixture of two conformers) δ ppm 1.29 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.65 (m, 2 H) 1.70 (s, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.95 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.08 (m, 2 H) 2.46 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.74 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.79 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 3.13 (m, 2 H) 3.3-3.5 (m, 4 H) 4.86 (s, 4 H) 7.35 (t, *J*=8.9 Hz, 4 H) 8.09 (dd, *J*=8.9, 5.5 Hz, 4H) 9.5 (bs, 1 H) 9.7 (bs, 1 H) 11.01 (s, 1 H) 11.03 (s, 1 H) 12-13 (bs, 2 H).
A01M1B22.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.69 (s, 6 H) 2.16 (m, 6 H) 3.32 (m, 6 H) 4.89 (s, 2 H) 7.36 (t, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.08 (dd, *J*=9.02, 5.49 Hz, 2 H) 9.58 (s, 1 H) 11.01 (s, 1 H) 12.55 (s, 1 H)
A48M1B43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.16 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.57 (s, 6 H) 3.76 (s, 2 H) 4.00 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.38 (s, 2 H) 7.48 (m, 3 H) 7.79 (s, 1 H) 7.87 (m, 3 H) 10.73 (s,1H) 12.32 (s, 1H)

Example 18

N-{6,6-dimethyl-5-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}-4-fluorobenzamide

Ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate hydrochloride (0.5 g, 1.3 mmol), in dichloromethane (25 ml), was treated with N,N-diisopropylethylamine (1.13 ml, 6.5 mmol, 5 eq) and TBTU (0.542 g, 1.69 mmol, 1.3 eq), at room temperature for 1 hour, and then 1-methyl-piperidine-4-carboxylic acid hydrochloride (0.29 g, 1.61 mmol, 1.2 eq) was added. The reaction was stirred overnight (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10). The solution was washed with saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and brine, the organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was dissolved in methanol (16 ml), treated with TEA (2 ml, 14.3 mmol, 11 eq) and stirred overnight at room temperature. (TLC: CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/1). After evaporation, the solid was purified by flash chromatography (eluent: CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/2). The solid was treated with diisopropylether and filtered to afford 0.36 g of the title compound in 69% yield.

ESI MS: m/z 400 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.97 (bs, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.75 (bs, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.67 (m, 10H).

By working in an analogous manner the following compound was prepared:

N-[5-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-spirocyclopropan-3-yl]-4-fluorobenzamide

ESI MS: m/z 398 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (m, 5H), 2.0 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).

By working in analogous manner and by using the proper starting material and any suitable reactant, as per the aforementioned process, additional compounds of formula (Ia) and (Ib) were also prepared, as reported in the following table IV

Table IV

A01M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.80 (bs, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.07 (m, 2H) 2.75 (d, 3H), 2.69 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.67 (m, 6H).
A02M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.68 (m, 6 H) 1.93 (m, 4 H) 2.74 (m, 4 H) 3.07 (m, 2 H) 3.42 (m, 2 H) 4.81 (s, 2 H) 7.46 (m, 1 H) 7.59 (td, *J*=7.96, 5.91 Hz, 1 H) 7.82 (ddd, *J*=10.00, 2.32, 1.59 Hz, 1 H) 7.87 (dt, *J*=7.90, 1.11 Hz, 1 H) 9.49 (s, 1 H) 11.09 (s, 1 H)
A03M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.69 (m, 6 H) 1.93 (m, 4 H) 2.74 (m, 4 H) 3.02 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.79 (s, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 9.48 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H)
A04M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.75 (bs, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.21 (bs, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.67 (m, 10H).
A05M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.6 (bs, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.49 (bs, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 4.80 (bs, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.76 (bd, 3H), 2.71 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A06M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.55 (bs, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.66 (bs, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.75 (bs, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A07M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.60 (bs, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.83 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.78 (bd, 3H), 2.75 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A09M1B03.2HCl	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=6.22 Hz, 2H), 7.98 (d, *J*=6.22 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.75 (bd, 3H), 2.69 (m, 1H), 1.90 (m, 4H),

	1.69 (s, 6 H)
A10M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.52 (bs, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.79 (bs, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A11M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (bs, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.43 (dd, *J*=2.80, 1.46 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=5.12, 1.46 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=5.12, 2.80 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 1.68 (s, 6H).
A12M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (bs, 1H), 10.40 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (bs, 3H), 2.17 (d, 2H, J = 7.07 Hz), 2.02 (m, 3H), 1.64 (m, 10H), 0.92 (d, 6H, J = 6.6 Hz).
A12M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (s, 1H), 10.41 (bs, 1H), 9.57 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.75 (bd, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.17 (d, 2H, J = 6.95 Hz), 2.04 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 0.92 (d, 6H, J = 6.7 Hz).
A13M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (bs, 1H), 10.27 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.24 (bs, 3H), 2.20 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.63 (m, 10H).
A13M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.34 (bs, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.48 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.75 (bd, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.23-1.76 (m, 10H), 1.64 (s, 6H).
A13M1B03.CH_3SO_3H	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.33 (bs, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.21 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.78 (bd, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23-1.72 (m, 10H), 1.64 (s, 6H).
A14M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (bs, 1H), 10.72 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.23 (bs, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.63 (m, 10H), 0.79 (m, 4H).
A16M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (bs, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.13

	(d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.75 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.69 (m, 10H).
A17M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.66 (m, 10H).
A19M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 9.55 (bs, 1H), 7.93 (dd, *J*=1.71, 0.85 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=3.48, 0.79 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*=3.48, 1.77 Hz, 1H), 4.77 (bs, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A21M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.40 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.16 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.01 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.62 (dd, 1H, J = 2.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.69 (m, 10H).
A22M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 4.82 (bs, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.70 (m, 10H).
A23M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.51 (bs, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.07 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 4.80 (bs, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.69 (m, 10H).
A24M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.11 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.81 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.29 (d, 2H, J = 5.80 Hz), 2.85 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.63 (m, 10H).
A25M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.08 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.91 (bs, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.32 (d, 2H, J = 5.90 Hz), 2.86 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.65 (m, 10H).
A26M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.00 (bs, 1H), 8.67 (s, 1H), 6.45

	(bs, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.43 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).
A27M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.65 (m, 10H).
A28M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.13 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.5-3.2 (m, 8H), 2.75 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 12H).
A30M01B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.93 (bs, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.76 (bs, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.23 (bs, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.67 (m, 10H).
A01M1B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 1.98 (m, 4 H) 2.78 (m, 1 H) 3.09 (dd, *J*=7.32, 5.00 Hz, 4 H) 3.50 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H) 4.80 (s, 2 H) 7.36 (t, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.09 (m, 2 H) 9.30 (s, 1 H) 11.01 (s, 1 H) 12.56 (s, 1 H).
A03M1B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 1.91 (m, 4 H) 2.77 (m, 1 H) 3.31 (m, 6 H) 4.80 (s, 2 H) 7.61 (m, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H) 12.59 (s, 1 H).
A12M01B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.92 (d, *J*=6.58 Hz, 6 H) 1.24 (t, *J*=7.26 Hz, 3 H) 1.65 (s, 6 H) 1.88 (m, 4 H) 2.06 (m, 1 H) 2.17 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.70 (m, 1 H) 3.23 (m, 6 H) 4.72 (s, 2 H) 9.32 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 12.34 (s, 1 H).
A13M01B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.65 (s, 6 H) 2.03 (m, 10 H) 2.77 (m, 1 H) 3.28 (m, 7 H) 4.75 (s, 2 H) 9.31 (s, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 12.35 (s, 1 H).
A27M01B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 1.89 (m, 4 H) 2.75 (s, 1 H) 3.18 (m, 6 H) 4.73 (s, 2 H) 6.80 (m, 1

	H) 7.08 (ddd, *J*=8.17, 1.95, 0.73 Hz, 1 H) 7.32 (td, *J*=8.17, 6.95 Hz, 1 H) 7.52 (dt, *J*=11.89, 2.35 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 12.24 (s, 1 H)
A01M1B05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.8-1.5 (m, 5H), 1.67 (s, 6H), 0.38 (m, 4H).
A03M1B05.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (m, 2 H) 0.99 (s, 2 H) 1.68 (s, 6 H) 1.91 (m, 4 H) 2.79 (m, 1 H) 3.38 (m, 5 H) 4.81 (s, 2 H) 7.62 (m, 1 H) 7.92 (ddd, *J*=8.72, 4.27, 1.40 Hz, 1 H) 8.08 (ddd, *J*=11.52, 7.80, 2.13 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 11.12 (s, 1 H) 12.57 (s, 1 H)
A12M1B05.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (m, 2 H) 0.93 (d, *J*=6.58 Hz, 6 H) 1.00 (s, 2 H) 1.65 (s, 6 H) 1.90 (m, 4 H) 2.06 (m, 1 H) 2.17 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 3.36 (m, 5 H) 4.73 (s, 2 H) 9.20 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 12.35 (s, 1 H)
A13M1B05.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (m, 2 H) 1.01 (s, 2 H) 1.65 (s, 6 H) 2.01 (m, 10 H) 2.78 (m, 1 H) 3.33 (m, 6 H) 4.77 (s, 2 H) 9.23 (s, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 12.25 (s, 1 H)
A27M1B05.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (q, *J*=6.87 Hz, 2 H) 1.00 (m, 2 H) 1.66 (s, 6 H) 1.88 (m, 4 H) 2.77 (m, 1 H) 3.40 (m, 5 H) 4.75 (s, 2 H) 6.81 (m, 1 H) 7.09 (ddd, *J*=8.11, 1.95, 0.79 Hz, 1 H) 7.32 (td, *J*=8.20, 7.01 Hz, 1 H) 7.52 (dt, *J*=11.77, 2.23 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.17 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 12.99 (s, 1 H)
A01M1B06.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.68 (s, 6 H) 1.80 (m, 4 H) 2.81 (m, 1 H) 3.01 (m, 2 H) 3.38 (m, 2 H) 4.78 (s, 2 H) 7.36 (t, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.09 (dd, *J*=8.96, 5.43 Hz, 2 H) 8.35 (m, 1 H) 8.62 (d, *J*=9.88 Hz, 1 H) 11.00 (s, 1 H) 12.52 (s, 1 H)
A03M1B06.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.68 (s, 6 H) 1.83 (m, 4 H) 2.80 (m, 1 H) 3.00 (m, 2 H) 3.37 (m, 2 H) 4.78 (s, 2 H) 7.61 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 8.07 (ddd, *J*=11.49, 7.83, 2.13 Hz, 1 H) 8.45 (m, 2 H) 11.11

	(s, 1 H) 12.57 (s, 1 H)
A04M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.81 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 6.96 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.16 (t, *J*=7.68 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=10.97 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.69 (m, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 12.56 (s, 1 H)
A12M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.37 (bs, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.42 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (d, 2H, J = 7.19 Hz), 1.98 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 0.87 (d, 6H, J = 6.47 Hz).
A13M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.74 (m, 1 H) 1.77 (s, 6 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 2 H) 2.14 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 3.18 (m, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 6.97 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 12.36 (s, 1 H)
A14M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.72 (m, 4 H) 1.77 (s, 7 H) 2.18 (s, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 6.95 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 10.69 (s, 1 H) 12.37 (s, 1 H)
A21M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.82 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 6.61 (s, 1 H) 6.98 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.96 (m, 2 H) 8.10 (d, *J*=7.44 Hz, 2 H) 8.64 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 10.98 (s, 1 H) 12.57 (s, 1 H)
A23M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.83 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 4.57 (s, 2 H) 6.98 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.63 (m, 2 H) 8.01 (m, 4 H) 8.63 (m, 1 H) 11.07 (s, 1 H) 12.58 (s, 1 H)
A25M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.76 (s, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 4.26 (d, *J*=5.85 Hz, 2 H) 4.36 (s, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 6.95 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.22 (s, 3 H) 7.32 (m, 2 H) 7.53 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 12.14 (s, 1 H)
A27M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.79 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 6.78 (m, 1 H) 6.97 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.07 (m, 1 H)

	7.29 (m, 1 H) 7.35 (m, 1 H) 7.55 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 12.32 (s, 1 H)
A30M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.81 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 6.97 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.48 (m, 2 H) 7.56 (m, 1 H) 7.56 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H) 10.92 (s, 1 H) 12.55 (s, 1 H)
A48M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.73 (s, 6 H) 2.13 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 4.35 (s, 2 H) 6.89 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.40 (dd, *J*=8.47, 1.65 Hz, 1 H) 7.47 (m, 3 H) 7.74 (s, 1 H) 7.84 (m, 3 H) 10.74 (s, 1 H) 12.40 (s, 1 H)
A53M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.34 (m, 1 H) 1.50 (m, 1 H) 1.72 (m, 2 H) 1.77 (s, 6 H) 1.98 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.55 (m, 2 H) 3.00 (m, 1 H) 3.81 (d, *J*=12.56 Hz, 1 H) 4.35 (d, *J*=12.07 Hz, 1 H) 4.42 (s, 2 H) 6.96 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 10.45 (s, 1 H) 12.40 (s, 1 H)
A54M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.82 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 6.97 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.72 (m, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 8.24 (m, 2 H) 11.24 (s, 1 H) 12.62 (s, 1 H)
A31M01B19.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.80 (s, 6 H) 2.07 (m, 4 H) 2.81 (m, 3 H) 3.14 (m, 4 H) 4.75 (m, 1 H) 4.99 (s, 2 H) 7.13 (m, 2 H) 7.20 (dd, *J*=4.94, 3.84 Hz, 1 H) 7.63 (dd, *J*=3.72, 0.79 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 8.02 (m, 2 H) 10.07 (m, 1 H) 10.86 (s, 1 H) 11.99 (s, 1 H)
A31M1B20.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): (mixture of two conformers) δ ppm 1.63 (m, 8 H) 1.67 (s, 12 H) 1.86 (m, 2 H) 2.10 (m, 4 H) 2.28 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.68 (m, 2 H) 2.79 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.81(d, *J*=5.0 Hz, 3 H)) 3.1-3.3 (m, 4 H) 3.46 (m, 2 H) 3.52 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 3.90 (m, 8 H) 4.68 (m, 1 H) 4.76 (m, 4 H) 4.89 (m, 1 H) 7.11 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 7.14 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 8.01 (d, J=8.9 Hz,

	2 H) 8.03 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 10.02 (bs, 2 H) 10.81 (bs, 2 H)
A33M1B20.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ ppm 1.65 (m, 4 H) 1.68 (s, 6 H) 2.70 (m, 1 H) 2.81 (s, 3 H) 2.9-3-8 (bs, 8 H) 3.90 (m, 4 H) 4.06 (bs, 2 H) 4.77 (s, 2 H) 7.62 (bs, 2 H) 8.07 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 10.60 (bs, 1 H) 11.01 (s, 1 H)
A12M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.14 (m, 2 H) 0.46 (m, 2 H) 0.91 (d, *J*=6.58 Hz, 6 H) 1.01 (m, 1 H) 1.66 (s, 6 H) 2.05 (m, 1 H) 2.16 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.24 (d, *J*=6.58 Hz, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 10.35 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A13M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.15 (m, 2 H) 0.47 (m, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 1.66 (s, 6 H) 1.80 (m, 1 H) 1.92 (m, 1 H) 2.08 (m, 2 H) 2.17 (m, 2 H) 2.26 (d, *J*=6.46 Hz, 2 H) 3.25 (m, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 10.25 (s, 1 H) 12.26 (s, 1 H)
A14M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.13 (m, 2 H) 0.44 (m, 2 H) 0.76 (m, 4 H) 0.98 (m, 1 H) 1.65 (s, 6 H) 1.81 (m, 1 H) 2.22 (d, *J*=6.58 Hz, 2 H) 4.51 (s, 2 H) 10.69 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A25M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.13 (m, 2 H) 0.45 (m, 2 H) 0.99 (m, 1 H) 1.65 (s, 6 H) 2.23 (d, *J*=6.46 Hz, 2 H) 4.31 (d, *J*=5.85 Hz, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 7.34 (m, 2 H) 8.83 (s, 1 H) 12.04 (s, 1 H)
A26M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.14 (m, 2 H) 0.47 (m, 2 H) 0.87 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H) 1.00 (m, 1 H) 1.43 (m, 2 H) 1.64 (s, 6 H) 2.23 (d, *J*=6.58 Hz, 2 H) 3.04 (m, 2 H) 4.48 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 12.00 (s, 1 H)
A30M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.16 (m, 2 H) 0.47 (m, 2 H) 1.02 (m, 1 H) 1.70 (s, 6 H) 2.28 (d, *J*=6.58 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.59 (m, 1 H) 8.01 (d, *J*=7.44 Hz, 2 H) 10.91 (s, 1 H) 12.46 (s, 1 H)
A54M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.16 (m, 2 H) 0.47 (m, 2 H)

	1.02 (m, 1 H) 1.70 (s, 6 H) 2.28 (d, *J*=6.58 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 7.78 (m, 1 H) 7.98 (m, 1 H) 8.35 (m, 2 H) 11.25 (s, 1 H) 12.53 (s, 1 H)
A04M1B45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.60 (m, 1 H) 0.97 (m, 1 H) 1.12 (d, *J*=5.97 Hz, 3 H) 1.19 (m, 1 H) 1.51 (m, 1 H) 1.66 (s, 6 H) 4.86 (s, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 10.89 (s, 1 H) 12.48 (s, 1 H)
A30M1B45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.61 (m, 1 H) 0.96 (m, 1 H) 1.13 (d, *J*=5.85 Hz, 3 H) 1.20 (m, 1 H) 1.53 (m, 1 H) 1.67 (s, 6 H) 4.87 (s, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.60 (m, 1 H) 8.02 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 10.92 (s, 1 H) 12.47 (s, 1 H)
A54M1B45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.61 (m, 1 H) 0.96 (m, 1 H) 1.13 (d, *J*=5.85 Hz, 3 H) 1.20 (m, 1 H) 1.53 (m, 1 H) 1.67 (s, 6 H) 4.88 (s, 2 H) 7.77 (m, 1 H) 7.96 (m, 1 H) 8.31 (d, 1 H) 8.39 (m, 1 H) 11.26 (s, 1 H) 12.54 (s, 1 H)
A01M1B47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.79 (s, 6 H) 2.23 (s, 6 H) 3.52 (s, 2 H) 4.43 (s, 2 H) 7.26 (t, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.38 (m, 4 H) 7.95 (dd, *J*=8.84, 5.55 Hz, 2 H) 10.90 (s, 1 H) 12.50 (s, 1 H)
A48M1B47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.79 (s, 6 H) 2.14 (s, 6 H) 3.41 (s, 2 H) 3.67 (s, 2H), 4.33 (s, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.45 (m, 2 H) 7.70 (m, 1 H) 7.80 (m, 3 H) 10.70 (s, 1 H) 12.37 (s, 1 H)
A48M1B48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.76 (s, 6 H) 2.18 (s, 3 H) 2.35 (m, 8H), 3.45 (s, 2 H) 3.68 (s, 2H), 4.34 (s, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.47 (m, 2 H) 7.70 (m, 1 H) 7.81 (m, 3 H) 10.70 (s, 1 H) 12.37 (s, 1 H)
A01M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.87 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H) 1.49 (m, 2 H) 1.68 (s, 6 H) 2.27 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 8.04 (m, 2 H) 10.92 (s, 1 H) 12.43 (s, 1 H)
A04M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.93 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H) 1.56 (m, 2 H) 1.68 (s, 6 H) 2.28 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 7.22 (m, 1

	H) 7.40 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 12.47 (s, 1 H)
A13M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.93 (t, *J*=7.38 Hz, 3 H) 1.55 (m, 2 H) 1.64 (s, 6 H) 1.80 (m, 1 H) 1.93 (m, 1 H) 2.07 (m, 2 H) 2.18 (m, 2 H) 2.27 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 3.23 (m, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 10.24 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A14M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.78 (d, *J*=1.95 Hz, 4 H) 0.91 (t, *J*=7.38 Hz, 3 H) 1.52 (m, 2 H) 1.64 (s, 6 H) 1.82 (m, 1 H) 2.24 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.55 (s, 2 H) 10.70 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A30M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.94 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (s, 6 H) 2.30 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.60 (m, 1 H) 8.01 (d, *J*=7.80 Hz, 2 H) 10.92 (s, 1 H) 12.46 (s, 1 H)
A54M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.94 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (s, 6 H) 2.29 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.70 (s, 2 H) 8.31 (m, 4 H) 11.25 (s, 1 H) 12.53 (s, 1 H)
A04M1B51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.68 (s, 6 H) 2.03 (m, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.73 (m, 3 H) 3.93 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 4.76 (m, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.39 (m, 1 H) 7.74 (m, 1 H) 10.90 (s, 1 H) 12.49 (s, 1 H)
A12M1B51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.92 (d, *J*=6.58 Hz, 6 H) 1.65 (s, 6 H) 2.03 (m, 3 H) 2.17 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.21 (m, 1 H) 3.73 (m, 3 H) 3.91 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 4.66 (m, 2 H) 10.38 (s, 1 H) 12.30 (s, 1 H)
A13M1B51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.65 (s, 6 H) 1.80 (m, 1 H) 1.96 (m, 3 H) 2.07 (m, 2 H) 2.19 (m, 2 H) 3.26 (m, 2 H) 3.74 (m, 3 H) 3.92 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 4.70 (m, 2 H) 10.27 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H)
A14M1B51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.78 (m, 4 H) 1.64 (s, 6 H) 1.83 (m, 1 H) 2.01 (m, 2 H) 3.20 (m, 1 H) 3.72 (m, 3 H) 3.90 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H) 4.64 (m, 2 H) 10.71 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H)

A01M1B52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.79 (s, 6 H) 4.43 (s, 2 H) 7.2-7.95 (m, 9 H) 10.90 (s, 1 H) 12.50 (s, 1 H)
A01M1B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.82 (s, 6 H) 4.43 (s, 2 H) 7.15 (m, H) 7.27 (m, H) 7.34 (m, H) 7.58 (m, H) 7.68 (m, H) 10.93 (s, 1 H) 12.62 (s, 1 H)
A04M1B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.82 (s, 6 H) 4.43 (s, 2 H) 7.15 (m, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.34 (m, 1 H) 7.58 (m, 1 H) 7.68 (m, 1 H) 10.93 (s, 1 H) 12.62 (s, 1 H)
A48M1B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.73 (s, 6 H) 3.69 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.18 (m, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.45 (m, 3 H) 7.71 (m, 1 H) 7.80 (m, 3 H) 10.76 (s, 1 H) 12.45 (s, 1 H)
A54M1B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.83 (s, 6 H) 4.46 (s, 2 H) 7.28 (m, 2 H) 7.59 (m, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 8.21 (m, 1 H) 8.29 (m, 1 H) 11.26 (s, 1 H) 12.68 (s, 1 H)
A01M1B54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.81 (s, 6 H) 4.43 (s, 2 H) 7.24 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.63 (d, *J*=8.26 Hz, 2 H) 7.87 (d, *J*=8.26 Hz, 2 H) 7.95 (m, 2 H) 10.93 (s, 1 H) 12.62 (s, 1 H)
A48M1B54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.77 (s, 6 H) 3.69 (s, 2 H) 4.33 (s, 2 H) 7.32-7.89 (m, 13 H) 10.75 (s, 1 H) 12.41 (s, 1 H)
A01M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.23 (m, 5H), 2.0 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).
A02M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.28 (bs, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.25 (m, 5H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 0.91 (m, 2H).
A04M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 10.91(s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).

A05M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.31 (bs, 1H), 11.16(s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.90 (m, 2H).
A06M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.21 (m, 5H), 2.0 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).
A07M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (bs, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.27 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 0.91 (m, 2H).
A10M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.22 (m, 5H), 1.9 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.91 (m, 2H).
A11M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).
A12M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.06 (bs, 1H), 10.04 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.22 (m, 7H), 2.05 (m, 3H), 1.65 (m, 4H), 0.93 (d, 6H, J = 6.58Hz), 0.85 (m, 2H).
A13M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (bs, 1H), 10.08 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.25-1.75 (m, 13H), 1.67 (m, 4H), 0.85 (m, 2H).
A19M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 5H), 2.01 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).
A38M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (bs, 1H), 10.81(s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 2.81 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 0.90 (m, 2H).
A01M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.10

	(m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.42 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.02 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A02M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.27 (bs, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.0 (t, 3H), 0.90 (m, 2H).
A04M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.91(s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A05M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.31 (bs, 1H), 11.16(s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.01 (t, 3H), 0.90 (m, 2H).
A06M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.45-2.20 (m, 5H), 1.85 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.02 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A07M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.31 (bs, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.15-1.5 (m, 13H), 1.06 (t, 3H), 0.91 (m, 2H).
A10M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.45-2.20 (m, 5H), 1.9 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.01 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A11M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.01 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A13M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (bs, 1H), 10.27 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.45-1.75 (m, 14H), 1.65 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 0.85 (m, 2H).
A14M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.05 (bs, 1H), 10.71 (s, 1H), 4.79

	(s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.31 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.62 (m, 4H), 0.99 (t, 3H), 0.82 (m, 6H).
A19M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.02 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A38M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 10.81(s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 2.92 (m, 2H), 2.45-2.20 (m, 5H), 1.84 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.01 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A01M2B05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.6 (m, 5H), 0.89 (m, 2H), 0.38 (m, 4H).
A06M2B05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.3 (bs, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.62 (m, 5H), 0.89 (m, 2H), 0.39 (m, 4H).
A07M2B05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.3 (bs, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.25 (m, 4H), 1.59 (m, 5H), 0.89 (m, 2H), 0.37 (m, 4H).
A01M2B06.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.92 (m, 2H), 1.78 (m, 4 H) 2.24 (m, 2H), 2.81 (m, 1 H) 3.01 (m, 2 H) 3.38 (m, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 7.37 (t, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.10 (dd, *J*=8.96, 5.43 Hz, 2 H) 8.35 (m, 1 H) 8.65 (d, *J*=9.88 Hz, 1 H) 11.00 (s, 1 H) 12.52 (s, 1 H)
A01M2B47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.01 (m, 2 H) 2.18 (s, 6 H) 2.36 (m, 2 H) 3.46 (s, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 7.28 (m, 2 H) 7.36 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.98 (m, 2 H) 10.93 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A48M2B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.13 (m, 2 H) 2.29 (m, 2 H) 3.72 (s, 2 H) 4.43 (s, 2 H) 7.18 (m, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.45 (m, 3 H) 7.71 (m, 1 H) 7.80 (m, 3 H) 10.79 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H)

Example 19

N-{6,6-dimethyl-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2,4,5,6-tetrahydro pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}-4-fluorobenzamide

To a solution of triphosgene (195 mg, 0.65 mmol, 0.56 eq) in DCM (15 ml) was added a solution of ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxylate hydrochloride (442 mg, 1.15 mmol) in DCM (30 ml) followed by N,N-diisopropylethylamine (760 µl, 4.31 mmol, 3.75 eq). After 3 hours, a solution of N-methylpiperazine (195 µl, 1.72 mmol, 1.5 eq) and diisopropylethylamine (300 µl, 1.72 mmol, 1.5 eq) in DCM (8 ml) was added. The reaction was stirred overnight at room temperature (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10). The solution was washed with brine, the organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was dissolved in methanol (16 ml), treated with TEA (1.6 ml, 11.5 mmol, 10 eq) and stirred overnight at room temperature. (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10). After evaporation, the solid was purified by flash chromatography (eluent: CH_2Cl_2/MeOH 90/10). The solid was treated with diisopropylether and filtered to afford 0.294 g of the title compound in 64% yield.

ESI MS: m/z 401 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.39 (bs, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.04 (m, 2H, Ar), 7.31 (m, 2H), 4.53 (bs, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.22 (bs, 3H), 1.60 (bs, 6H).

By working in an analogous manner the following compounds were prepared:

N-[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-spirocyclopropan-3-yl]-4-fluorobenzamide

ESI MS: m/z 399 (MH+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.19 (bs, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.70 (bs, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.34 (m, 7H), 1.92 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).

Example 20

4-Chloro-N-[6,6-dimethyl-5-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidine-1-carbonyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl]-benzamide, hydrochloride

A mixture of N-[5-(4-aminomethyl-piperidine-1-carbonyl)-6,6-dimethyl-2,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl]-4-chloro-benzamide (310 mg, 0.7 mmoles), 1,4-dibromobutane (92 µl, 0.7 mmoles) and $NaHCO_3$ (600 mg, 7 mmoles) in absolute ethanol (15 ml) was heated at 150°C for 15 minutes in a microwave oven. After cooling, the solution was evaporated. The residue was taken up with dichloromethane/MeOH (90:10) and water, the suspension obtained filtered and the organic layer was evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography with dichloromethane/MeOH/30% NH_4OHaq (95/5/0.5). The product was obtained in 20% yield (71 mg).

The compound was dissolved in methanol (3 ml), a solution of 4N HCl in dioxane (40 µl, 0.16 mmoles) was added and then the solution was evaporated. The solid obtained was triturated in ether to give the title hydrochloride salt as a white powder.

ESI MS: m/z 485 (MH+);

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.24 (m, 2 H) 1.63 (s, 6 H) 1.92 (m, 7 H) 2.67 (t, *J*=11.83 Hz, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.09 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H) 3.47 (m, 4 H) 4.56 (s, 2 H) 7.59 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 8.01 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 9.49 (s, 1 H) 11.02 (s, 1 H) 12.50 (s, 1 H)

By working in analogous manner and by using the proper starting material and any suitable reactant, as per the aforementioned process, additional compounds of formula (Ia) and (Ib) were also prepared, as reported in the following table V.

Table V

A03M1B08.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65 (d, *J*=9.15 Hz, 6 H) 2.84 (d, *J*=3.17 Hz, 3 H) 3.06 (s, 4 H) 3.58 (s, 4 H) 4.62 (s, 2 H) 7.61 (m, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 9.98 (s, 1 H) 11.08 (s, 1 H) 12.61 (s, 1 H)
A04M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.59 (bs, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.22 (bs, 3H), 1.64 (bs, 6H).

A06M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (bs, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 4.59 (bs, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.25 (bs, 3H), 1.64 (bs, 6H).
A07M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.49 (bs, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 7.80 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 7.80 Hz), 4.60 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.64 (bs, 6H).
A12M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 10.32 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (d, 2H, J = 7.20 Hz), 2.05 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 0.92 (d, 6H, J = 6.59 Hz).
A13M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.22 (s, 1H), 4.50 (bs, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.91-1.8 (m, 6H), 1.59 (bs, 6H).
A14M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.66 (s, 1H), 4.44 (bs, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.33 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.59 (bs, 6H), 0.78 (m, 4H).
A16M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (bs, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.57 (bs, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.64 (bs, 6H).
A17M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 4.55 (bs, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.24 (bs, 3H), 1.63 (bs, 6H).
A18M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 7H), 4.55 (bs, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.28 (bs, 3H), 1.63 (bs, 6H).
A21M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.95 (bs, 2H), 8.66 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.64 (bs, 6H).
A22M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (bs, 1H), 11.06 (bs, 1H), 8.50-7.60 (m, 7H), 4.64 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.66 (bs, 6H).

A23M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.05 (bs, 1H), 8.66 (bs, 1H), 7.07 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.65 (bs, 6H).
A24M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.90 (bs, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.31 (d, 2H J = 5.73 Hz), 3.02 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).
A25M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02 (bs, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.99 (bs, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (d, 2H J = 5.85 Hz), 3.02 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).
A26M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.00 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.02 (m, 6H), 2.34 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.43 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).
A27M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.99 (bs, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).
A01M1B09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.37 (bs, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.51 (bs, 2H), 2.97 (m, 4H), 1.59 (bs, 6H), 1.50 (m, 6H).
A06M1B09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.57 (bs, 2H), 3.00 (m, 4H), 1.63 (bs, 6H), 1.54 (m, 6H).
A01M1B10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (bs, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.56 (bs, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 1.61 (bs, 6H).
A01M1B11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.52 (bs, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.63 (m, 8H), 1.49 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.94 (d, 3H, J = 6.5 Hz).
A13M1B11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.19 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.33 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.4-1.4 (m, 15H), 1.15 (m, 2H), 0.95 (d, 3H, J = 6.58 Hz).
A14M1B11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.63 (s, 1H), 4.43 (s,

	2H), 3.33 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.9-1.4 (m, 10H), 1.11 (m, 2H), 0.95 (d, 3H, J = 6.58 Hz), 0.77 (m, 4H).
A14M1B12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.64 (s, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.59 (m, 10H), 1.11 (m, 2H), 0.78 (m, 4H).
A01M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.42 (bs, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 4.56 (bs, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.46 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.75-1.05 (m, 13H).
A02M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.00 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 4.70 (bs, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.25 (bs, 3H), 1.91 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).
A04M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.16 (bs, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 4.69 (bs, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.21 (bs, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).
A06M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 4.70 (bs, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.29 (bs, 3H), 1.92 (m, 2H), 0.89 (m, 2H).
A07M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 4.72 (bs, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.26 (bs, 3H), 1.92 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).
A10M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.18 (bs, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.66 (bs, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.23 (bs, 3H), 1.91 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).
A14M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.98 (bs, 1H), 10.66 (s, 1H), 4.56 (bs, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.21 (bs, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.82 (m, 4H).
A17M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.17 (bs, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.66 (bs, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).

A18M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.17 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.42 (m, 7H), 4.67 (bs, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).
A19M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.17 (bs, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.66 (bs, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.96 (m, 2H).
A01M2B09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.13 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.65 (bs, 2H), 3.08 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.53 (m, 6H), 0.96 (m, 2H).
A01M2B10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10 (bs, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.70 (bs, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 0.96 (m, 2H).
A01M2B11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.15 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.65 (bs, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.94 (m, 5H).
A01M2B12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.88 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.66 (bs, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.65 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.94 (m, 2H).
A01M2B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.33 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.65 (bs, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.65 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).
A48M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.55 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), .7.85 (m, 3H), 10.7 (bs, 1H), 12.5 (bs, 1H).
A30M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 10.89 (bs, 1H), 12.42 (bs, 1H).
A38M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.96 (m, 2H), 1.91 (bs, 2H), 2.23 (bs,

88

	3H), 2.37 (bs, 4H), 3.13 (bs, 4H), 3.86 (s, 6H), 4.69 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.66 (bs, 2H), 10.76 (s, 1H), 12.14 (bs, 1H).
A54M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 4.59 (bs, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 12.50 (bs, 1H).
A04M1B12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (m, 2H), 1.4-1.75 (m, 9H), 2.62 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 4.46 (t, 1H), 4.56 (bs, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 12.43 (s, 1H).
A01M1B12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.66 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 4.54 (bs, 2H), 7.35 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 10.92 (s, 1H), 12.4 (bs, 1H).
A48M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 10.7 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.8 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 4.4 (bs, 2H), 4.3 (t, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
A30M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.56 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.46 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 1.45-1.95 (m, 11H), 1.17 (m, 2H).
A23M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 4.61 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.46 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.45-1.85 (m, 8H), 1.52 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).
A14M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.64 (s, 1H), 4.42 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.52 (m, 1H),1.4 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.78 (m, 4H).
A04M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.43 (bs, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 4.56 (bs, 2H), 4.34 (t, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 8H), 1.53 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

A16M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.56 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.48-3.20 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 1.72-1.09 (m, 13H).
A22M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.40 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.3-8.4 (m, 7H), 4.65 (bs, 2H), 4.33 (t, 1H), 3.44 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
A13M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.15 (m, 2 H) 1.40 (q, *J*=6.54 Hz, 2 H) 1.51 (m, 1 H) 1.59 (s, 6 H) 1.68 (m, 2 H) 1.79 (m, 1 H) 1.91 (m, 1 H) 2.07 (m, 2 H) 2.17 (m, 2 H) 2.61 (t, *J*=12.13 Hz, 2 H) 3.24 (m, 1 H) 3.39 (d, *J*=14.75 Hz, 2 H) 3.47 (m, 2 H) 4.35 (m, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 10.19 (s, 1 H) 12.22 (s, 1 H)
A21M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (m, 2 H) 1.40 (q, *J*=6.71 Hz, 2 H) 1.55 (m, 1 H) 1.64 (s, 6 H) 1.69 (d, *J*=12.80 Hz, 2 H) 2.62 (m, 2 H) 3.42 (d, *J*=11.83 Hz, 2 H) 3.47 (m, 2 H) 4.35 (t, *J*=5.12 Hz, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 6.62 (m, 1 H) 7.83 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=9.39 Hz, 2 H) 8.15 (d, *J*=8.17 Hz, 2 H) 8.65 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 10.94 (s, 1 H) 12.43 (s, 1 H)
A25M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02 (bs, 1H), 8.82 (bs, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.0 (bs, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.57 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).
A27M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 9.02 (bs, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.34 (t, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.58 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
A24M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.03 (bs, 1H), 8.79 (bs, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.92 (bs, 1H), 4.39 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).
A26M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.99 (bs, 1H), 8.66 (bs, 1H), 6.56 (bs, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.05 (m, 2H),

	2.56 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.57 (m, 7H), 1.46 (m, 4H), 1.14 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).
A12M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.92 (d, *J*=6.46 Hz, 6 H) 1.12 (m, 2 H) 1.39 (q, *J*=6.58 Hz, 2 H) 1.54 (m, 1 H) 1.59 (s, 6 H) 1.67 (d, *J*=14.51 Hz, 2 H) 2.06 (m, 1 H) 2.16 (d, *J*=6.95 Hz, 2 H) 2.60 (m, 2 H) 3.38 (m, 2 H) 3.46 (m, 2 H) 4.35 (t, *J*=5.12 Hz, 1 H) 4.46 (s, 2 H) 10.30 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H)
A54M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.15 (m, 2 H) 1.40 (q, *J*=6.63 Hz, 2 H) 1.53 (m, 1 H) 1.64 (s, 6 H) 1.68 (d, *J*=12.93 Hz, 2 H) 2.62 (t, *J*=11.89 Hz, 2 H) 3.42 (d, *J*=11.22 Hz, 2 H) 3.46 (m, 2 H) 4.35 (t, *J*=4.88 Hz, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 7.77 (t, *J*=8.72 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=6.10 Hz, 1 H) 8.30 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 11.21 (s, 1 H) 12.49 (s, 1 H)
A01M1B27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.86 (t, 3 H), 1.27 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1.61 (s, 6H), 3.0 (m, 2 H), 4.41 (m, 2 H), 5.98 (bs, 1H), 7.31 (m, 2 H), 8.06 (m, 2 H), 10.86 (s, 1 H) 12.39 (s, 1 H).
A01M2B27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.78 (m, 2 H), 0.86 (t, 3 H), 1.27 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 3.0 (m, 2 H), 4.41 (m, 2 H), 5.98 (bs, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 8.05 (m, 2 H), 10.86 (s, 1 H) 12.38 (s, 1 H).
A01M1B28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.00 (t, 3 H), 1.62 (s, 6H), 3.04 (m, 2 H), 4.42 (m, 2 H), 6.01 (bs, 1H), 7.30 (m, 2 H), 8.07 (m, 2 H), 10.85 (s, 1 H) 12.38 (s, 1 H).
A55M1B28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.00 (t, 3 H), 1.49 (d, *J*=7.50 Hz, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 3.01 (m, 2 H), 4.04 (q, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 5.99 (bs, 1H), 7.48 (m, 3 H), 7.87 (m, 4 H), 10.61 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H).
A01M2B28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.78 (m, 2 H), 0.99 (m, 3 H), 2.06 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 4.56 (m, 2 H), 6.14 (bs, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 8.07 (m, 2 H), 10.88 (s, 1 H) 12.09 (s, 1 H).
A48M2B28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.74 (m, 2 H), 0.96 (m, 3 H), 2.03 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 5.68 (bs, 1 H), 6.06 (bs, 1 H), 7.4-8.0 (m, 7 H), 10.70 (s, 1 H).

A01M1B49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06 (d, *J*=6.55 Hz, 6 H), 1.61 (s, 6 H), 3.78 (m, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 5.66 (m, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 8.06 (m, 2 H), 10.85 (s, 1 H) 12.39 (s, 1 H).
A48M1B49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.01 (d, *J*=6.5 Hz, 6 H), 1.56 (s, 6 H), 3.76 (m, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 5.66 (m, 1H), 7.47 (m, 3 H), 7.78 (m, 1 H), 7.85 (m, 3 H), 10.67 (s, 1 H) 12.24 (s, 1 H).
A01M2B49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.81 (m, 2 H), 1.09 (d, *J*=6.64 Hz, 6 H), 2.09 (m, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 5.85 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H), 10.92 (s, 1 H) 11.76 (s, 1 H).
A01M1B55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.57 (m, 2 H), 1.63 (s, 6 H), 1.73 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 2.64 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 4.56 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 8.09 (m, 2 H), 10.92 (s, 1 H) 12.45 (s, 1 H).
A01M2B55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.96 (m, 2H), 1.55 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 2.34 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 4.67 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H), 10.98 (s, 1 H) 12.19 (s, 1 H).

Example 21

Several compounds of the invention of formula (Ia) and (Ib), being prepared as formerly reported, were also characterised by means of HPLC/Mass techniques, hence through retention time (r.t.) and Mass $[M+H]^+$.

The operative conditions are reported below:

HPLC/MS Method 1

The HPLC equipment consisted of a Waters 2790 HPLC system equipped with a 996 Waters PDA detector and Micromass mod. ZQ single quadrupole mass spectrometer, equipped with an electrospray (ESI) ion source. Instrument control, data acquisition and data processing were provided by Millennium 4.0 and MassLynx 3.5 software.

HPLC was carried out at 25°C at a flow rate of 1 ml/min using a RP18 Waters X Terra (4,6 x 50 mm, 3.5 µm) column. Mobile phase A was ammonium acetate 5 mM buffer (pH 5.5 with acetic acid/acetonitrile 95:5), and Mobile phase B was H_2O/acetonitrile (5:95); the gradient was from 10 to 90% B in 8 minutes then hold 90% B 2 minutes. The injection volume was 10 µl.

The mass spectometer was operated in positive and in negative ion mode, the capillary voltage was set up at 2.5 KV; the source temperature was 120°C; cone was 10 V; full scan, mass range from 100 to 800 amu was set up.

HPLC/MS Method 2

The HPLC equipment consisted of a Waters 2790 HPLC system equipped with a 996 Waters PDA detector and Micromass mod. ZQ single quadrupole mass spectrometer, equipped with an electrospray (ESI) ion source. Instrument control, data acquisition and data processing were providen by Millennium 4.0 and MassLynx 3.5 software.

HPLC was carried out at 25°C at a flow rate of 1 ml/min using a RP18 Waters X Terra (4,6 x 50 mm, 3.5 µm) column. Mobile phase A was ammonium acetate 5 mM buffer (pH 5.5 with acetic acid/acetonitrile 95:5), and Mobile phase B was H_2O/acetonitrile (5:95); the gradient was from 10 to 90% B in 4 min then hold 90% B 1 minute. The injection volume was 10 µl.

The mass spectometer was operated in positive and in negative ion mode, the capillary voltage was set up at 2.5 KV; the source temperature was 120°C; cone was 10 V; full scan, mass range from 100 to 800 amu was set up.

HPLC/MS Method 3

Mass spectra were recorded on a Finnigan LCQ ion trap mass spectrometer using the electrospray (ESI) ionization technique with positive and negative ion detection. The mass spectrometer was directly connected to a SSP4000 HPLC system (Thermo Separation), equipped with an LcPal autosampler (CTC Analytics) and a UV 6000LP PDA detector (Thermo Separation). Instrument control, data acquisition and processing were performed by using Xcalibur 1.2 software. HPLC analysis were carried out at room temperature at a flow rate of 1 ml/min using an RP C18 Waters X-Terra column (4.6x 50mm; 3.5 µm).

Mobile phase A was ammonium acetate 5 mM buffer (pH 5.5 with acetic acid): acetonitrile 90:10, and Mobile phase B was ammonium acetate 5 mM buffer (pH 5.5 with acetic acid): acetonitrile 10:90; the gradient was from 0 to 100% B in 7 minutes then hold 100% B for 2 minutes before requilibration. Total LC time is 12 minutes. The injection volume was 10µl. UV Detection was performed between 215 and 400 nm.

Ions were generated under the following conditions: ESI sprayer voltage 4.0 kV, heated capillary temperature 255°C, sheath gas nitrogen with a pressure of 5.0 Bar. A full scan detection mode (from 50 to 1000 amu) was used with an MS/MS analysis of the most intense ion (normalized collision energy: 35%).

UV Detection: 215-400 nm.

HPLC/MS Method 4

The HPLC system used (Alliance 2790, with thermostated autosampler and divert valve LabPro, UV detector 2487 and satin interface, ZQ mass spectrometer with ESI interface) is a product of Waters Inc., Milford, Massachusetts. The chemiluminescent nitrogen detector (CLND) mod. 8060 is a product of ANTEK Instruments Inc., Houston, Texas. The liquid handler Miniprep 75 is a product of Tecan Group Ltd., Maennedorf, Switzerland.

The chromatographic conditions used were as follows: The flow rate was set at 1 mL/min. Two mobile phases (mobile phase A: 0.1% formic acid, mobile phase B: 0.1% formic acid in methanol) were employed to run in 10 min a linear gradient from 5 % B to 95 % B, which was maintained for 2 min, and followed by re-equilibration at 5% B for the next 3 minutes. Run time was 15 min. Injection volume 10 µL, autosampler temperature 25°C, detection wavelength 220 nm.

As reported in the following table VI, some other compounds of formula (Ia) and (Ib) were prepared, each identified through the aforementioned A-M-B coding system, and further characterised through HPLC/Mass, according to the experimental conditions being above reported.

Table VI

Compound	HPLC Method	r.t. (min)	$[M+H]^+$
A01M1B09	3	4.60	386.0
A01M1B10	3	3.52	388.0
A01M1B11	1	5.55	400.5
A01M1B16	1	2.82	415.5
A01M1B18	1	3.06	455.5
A01M1B23	3	2.71	406.0
A01M1B24	3	5.05	434.0
A01M1B25	3	3.10	376.0
A01M1B26	3	2.80	362.1
A01M1B29	1	4.00	431.5
A01M1B30	1	3.39	402.4
A01M1B31	1	2.60	431.5
A01M1B32	3	6.07	430.0
A01M1B33	3	3.67	416.0
A01M1B35	1	3.66	402.4
A01M1B36	1	2.70	401.5
A01M1B37	1	4.75	404.4
A01M1B38	1	2.76	401.5
A01M1B40	1	2.74	475.5
A01M1B41	3	4.75	510.1
A01M1B42	1	3.79	480.5
A01M1B46	3	2.68	419.0
A01M1B49	3	3.87	360.0
A02M1B11	2	2.35	400.5
A02M1B16	2	1.09	415.5
A02M1B18	2	1.16	455.5
A02M1B29	2	1.64	431.5
A02M1B30	2	1.36	402.4
A02M1B31	2	0.96	431.5
A02M1B35	2	1.48	402.4
A02M1B36	2	1.01	401.5
A02M1B37	2	1.96	404.4
A02M1B38	2	1.03	401.5
A02M1B40	2	1.01	475.5
A02M1B42	2	1.59	480.5
A04M1B09	1	5.02	404.4
A04M1B10	1	3.77	406.4
A04M1B11	1	5.57	418.5
A04M1B25	1	3.25	394.4

A04M1B27	1	4.72	392.4
A04M1B28	1	3.68	364.4
A04M1B30	1	3.34	420.4
A04M1B33	1	3.88	434.5
A04M1B34	1	3.40	447.5
A04M1B41	1	5.25	528.5
A04M1B49	1	4.18	378.4
A05M1B11	1	6.03	418.5
A05M1B18	1	3.08	473.5
A05M1B29	1	4.30	449.5
A05M1B30	1	0.72	420.4
A05M1B31	1	2.66	449.5
A05M1B35	1	4.00	420.4
A05M1B36	1	2.83	419.4
A05M1B37	1	5.17	422.4
A05M1B38	1	2.79	419.4
A05M1B40	1	2.82	493.5
A05M1B42	1	4.07	498.5
A06M1B11	1	6.09	416.9
A06M1B16	1	3.17	431.9
A06M1B18	1	3.39	472.0
A06M1B29	1	4.42	447.9
A06M1B31	1	2.99	447.9
A06M1B36	1	3.04	417.9
A06M1B39	1	3.15	447.0
A06M1B40	1	3.08	492.0
A06M1B42	1	4.17	497.0
A07M1B11	2	3.07	450.5
A07M1B16	2	1.78	465.5
A07M1B18	2	1.86	505.6
A07M1B29	2	2.36	481.5
A07M1B30	2	2.11	452.4
A07M1B31	2	1.89	481.5
A07M1B35	2	2.24	452.4
A07M1B36	2	1.72	451.5
A07M1B37	2	2.73	454.4
A07M1B38	2	1.71	451.5
A07M1B40	2	1.73	525.5
A07M1B42	2	2.25	530.5
A10M1B11	1	3.83	388.5
A10M1B16	1	2.56	403.5
A10M1B18	1	2.58	443.6
A10M1B29	1	3.76	419.5

A10M1B30	1	3.13	390.5
A10M1B31	1	2.24	419.5
A10M1B37	1	4.45	392.5
A10M1B38	1	2.35	389.5
A10M1B40	1	2.34	463.6
A10M1B42	1	3.54	468.6
A12M1B09	1	4.43	348.5
A12M1B10	1	3.18	350.4
A12M1B25	1	2.71	338.4
A12M1B28	1	3.08	308.4
A12M1B31	1	1.89	393.5
A12M1B33	1	3.40	378.5
A12M1B41	1	4.80	472.6
A12M1B49	1	3.56	322.4
A13M1B09	1	4.24	346.4
A13M1B10	1	2.98	348.4
A13M1B11	1	4.82	360.5
A13M1B25	1	2.52	336.4
A13M1B28	1	2.86	306.4
A13M1B30	1	2.66	362.4
A13M1B31	1	1.86	391.5
A13M1B33	1	3.22	376.5
A13M1B41	1	4.67	470.6
A13M1B49	1	3.37	320.4
A14M1B09	1	3.80	332.4
A14M1B10	1	2.57	334.4
A14M1B11	4	8.32	346.2
A14M1B30	1	2.28	348.4
A14M1B31	1	1.39	377.5
A14M1B33	1	2.87	362.4
A14M1B34	1	2.41	375.4
A14M1B35	1	2.52	348.4
A14M1B41	1	4.30	456.5
A14M1B49	1	2.94	306.4
A16M1B09	1	5.93	452.4
A16M1B10	1	4.78	454.4
A16M1B11	1	6.43	466.5
A16M1B25	1	4.27	442.4
A16M1B28	1	4.73	412.4
A16M1B30	1	4.32	468.4
A16M1B31	1	3.37	497.5
A16M1B32	1	5.20	496.5
A16M1B33	1	4.82	482.5

A16M1B34	1	4.34	495.5
A16M1B35	1	4.60	468.4
A16M1B49	1	5.15	426.4
A17M1B11	2	3.37	474.6
A17M1B16	2	2.29	489.6
A17M1B18	2	2.33	529.7
A17M1B29	2	2.60	505.6
A17M1B30	2	2.39	476.5
A17M1B31	2	2.08	505.6
A17M1B35	2	2.53	476.5
A17M1B36	2	2.08	475.6
A17M1B37	2	3.01	478.5
A21M1B09	1	4.92	434.5
A21M1B10	1	3.78	436.5
A21M1B25	1	3.33	424.5
A21M1B26	1	3.71	394.4
A21M1B31	1	2.66	479.6
A21M1B33	1	3.90	464.5
A21M1B49	1	4.13	408.5
A22M1B09	1	5.54	418.5
A22M1B10	1	4.65	420.5
A22M1B11	1	6.05	432.5
A22M1B25	1	3.81	408.5
A22M1B27	1	5.27	406.5
A22M1B28	1	4.33	378.4
A22M1B30	1	3.86	434.5
A22M1B31	1	2.92	463.6
A22M1B32	1	4.81	462.6
A22M1B33	1	4.40	448.5
A22M1B34	1	3.90	461.5
A22M1B35	1	4.46	434.5
A22M1B41	1	4.11	542.6
A22M1B49	1	4.77	392.5
A23M1B09	1	5.91	418.5
A23M1B10	1	4.67	420.5
A23M1B11	1	6.45	432.5
A23M1B25	1	4.16	408.5
A23M1B27	1	5.56	406.5
A23M1B28	1	4.62	378.4
A23M1B30	1	4.20	434.5
A23M1B31	1	3.21	463.6
A23M1B32	1	5.13	462.6
A23M1B33	1	4.72	448.5

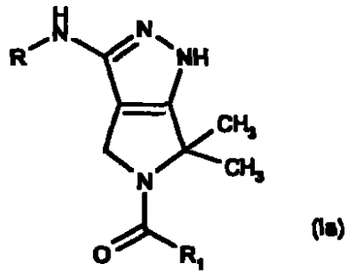
A23M1B34	1	4.24	461.5
A23M1B35	1	4.49	434.5
A23M1B41	1	5.98	542.6
A23M1B49	1	5.05	392.5
A24M1B09	1	5.02	411.5
A24M1B10	1	3.91	413.5
A24M1B28	1	3.87	371.5
A24M1B31	1	2.73	456.6
A24M1B33	1	4.05	441.5
A24M1B49	1	4.28	385.5
A25M1B09	1	4.65	397.5
A25M1B10	1	3.53	399.5
A25M1B25	1	3.13	387.5
A25M1B28	1	3.48	357.4
A25M1B30	1	3.20	413.5
A25M1B31	1	2.26	442.5
A25M1B33	1	3.47	427.5
A25M1B41	1	4.94	521.6
A25M1B49	1	3.91	371.5
A26M1B09	1	3.87	349.4
A26M1B10	1	2.72	351.4
A26M1B28	1	2.62	309.4
A26M1B33	1	3.00	379.5
A26M1B49	1	3.06	323.4
A27M1B09	1	5.34	401.5
A27M1B10	1	4.13	403.4
A27M1B25	1	3.65	391.4
A27M1B31	1	2.85	446.5
A27M1B33	1	4.22	431.5
A27M1B49	1	4.52	375.4
A30M1B09	1	4.78	368.5
A30M1B10	1	3.53	370.4
A30M1B11	1	5.33	382.5
A30M1B25	1	3.04	358.4
A30M1B27	1	4.45	356.4
A30M1B28	1	3.43	328.4
A30M1B30	1	3.13	384.4
A30M1B31	1	2.27	413.5
A30M1B33	1	3.69	398.5
A30M1B34	1	3.21	411.5
A30M1B35	1	3.38	384.4
A30M1B41	1	5.06	492.6
A30M1B49	1	3.91	342.4

A48M1B09	3	5.30	432.1
A48M1B10	3	4.18	434.1
A48M1B23	3	3.38	452.1
A48M1B24	3	3.78	480.1
A48M1B25	3	3.83	422.1
A48M1B26	3	3.48	408.2
A48M1B30	3	4.00	448.2
A48M1B31	3	3.22	477.1
A48M1B32	3	4.28	476.3
A48M1B33	3	4.23	462.1
A48M1B40	3	3.33	521.3
A48M1B41	3	4.72	556.2
A48M1B46	3	3.43	465.1
A48M1B49	3	4.77	406.1
A53M1B09	1	3.10	417.5
A53M1B28	1	2.02	377.5
A53M1B49	1	2.37	391.5
A54M1B09	1	5.87	436.4
A54M1B10	1	4.65	438.4
A54M1B11	4	9.71	450.1
A54M1B25	1	4.14	426.4
A54M1B28	1	4.60	396.4
A54M1B31	1	3.22	481.5
A54M1B33	1	4.70	466.5
A54M1B34	1	4.20	479.5
A54M1B35	1	4.46	452.4
A54M1B41	1	5.93	560.6
A54M1B49	1	5.05	410.4
A01M2B11	2	2.75	398.5
A01M2B16	2	1.40	413.5
A01M2B18	2	1.50	453.5
A01M2B29	2	2.08	429.5
A01M2B30	2	1.71	400.4
A01M2B31	2	1.27	429.5
A01M2B35	2	1.84	400.4
A01M2B36	2	1.31	399.2
A01M2B37	2	2.33	402.4
A01M2B38	2	1.34	399.4
A01M2B40	2	1.34	473.5
A01M2B42	2	1.93	478.5
A06M2B09	1	5.52	400.9
A06M2B11	1	6.04	414.9
A06M2B16	1	2.95	429.9

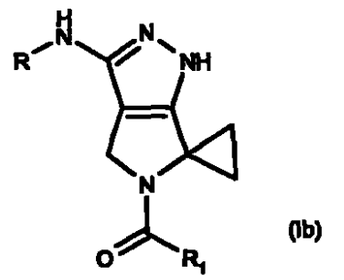
A06M2B18	1	3.16	470.0
A06M2B29	1	4.57	445.9
A06M2B30	1	3.82	416.9
A06M2B31	1	2.90	445.9
A06M2B35	1	4.08	416.9
A06M2B36	1	2.94	415.9
A06M2B37	1	5.20	418.9
A06M2B38	1	3.00	415.9
A06M2B40	1	3.03	490.0
A07M2B11	2	3.10	448.5
A07M2B16	2	1.80	463.5
A07M2B18	2	1.90	503.5
A07M2B29	2	2.46	479.5
A07M2B30	2	2.13	450.4
A07M2B31	2	1.71	479.5
A07M2B35	2	2.26	450.4
A07M2B36	2	1.74	449.4
A07M2B37	2	2.75	452.4
A07M2B38	2	1.78	449.4
A07M2B40	2	1.76	523.5
A07M2B42	2	2.29	528.5
A17M2B16	2	2.10	487.6
A17M2B18	2	2.17	527.6
A17M2B29	2	2.73	503.6
A17M2B30	2	2.40	474.5
A17M2B31	2	2.01	503.6
A17M2B35	2	2.55	474.5
A17M2B36	2	2.03	473.5
A17M2B37	2	3.05	476.5
A17M2B38	2	2.07	473.5
A17M2B40	2	2.04	547.6
A17M2B42	2	2.55	552.6

CLAIMS

1) A method for treating cell proliferative disorders caused by and/or associated with an altered cell cycle dependent kinase activity, by administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound represented by formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

wherein

R is a group -COR^a, -$CONHR^a$ or -$CONR^aR^b$ wherein R^a and R^b are, each independently, hydrogen or an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl or; together with the nitrogen atom to which they are bonded, R^a and R^b may form an optionally substituted 5 or 6 membered heterocycle optionally containing one additional heteroatom or heteroatomic group selected among N, NH, O or S;

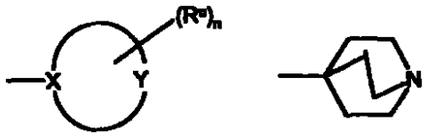
R_1 is selected from the group consisting of:

a) straight or branched C_3-C_4 alkyl;

b) cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl or alkyl-cycloalkyl wherein the cycloalkyl moiety comprises any C_3-C_6 cycloalkyl group and wherein the alkyl moiety comprises any straight or branched C_1-C_4 alkyl group:

c) 3-methylthienyl-2-yl; 2-thienyl; phenyl; 2,6-difluorophenyl; 4-(aminosulfonyl)phenyl; 4-(dimethylaminomethyl)phenyl; 4-(4-methylpiperazinyl)methyl-phenyl;

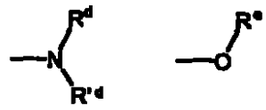
d) a group of formula (IIa) or (IIb):



(IIa) (IIb)

wherein, in formula (IIa), the cycle represents a 5 to 7 membered heterocyclic ring wherin X, directly linked to the rest of the molecule, represents a carbon or nitrogen atom; Y is a carbon, nitrogen, oxygen or sulfur atom or it is an NH group, provided that at least one of X and Y is other than a carbon atom; R^a is, independently from each other and in any one of the free positions of the heterocyclic ring of formula (IIa), a halogen atom or hydroxy group or it is an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, oxo (=O), alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl or arylcarbonyl; and n is 0 or an integer from 1 to 4;

e) a group of formula (IIc) or (IId):



(IIc) (IId)

wherein R^d, $R^{'d}$ and R^e represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy (-OH), aminocarbonyl ($-CONH_2$) or methylaminocarbonyl ($-CONHCH_3$);

provided that in formula (Ia), when R_1 is a group of formula (IIc) and one of R^d or $R^{'d}$ is a hydrogen atom whilst the other of R^d or $R^{'d}$ is ethyl or n-butyl, then R is other than $-COR^a$ with R^a as 3-bromophenyl, benzyl, 4-tert-butylphenyl, 4-tert-butylphenylmethyl, 4-fluorophenylmethyl, cyclopropyl or 2-naphthylmethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2) The method according to claim 1 wherein the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of cancer, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

3) The method according to claim 2 wherein the cancer is selected from the group consisting of carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthoma, thyroid follicular cancer, and Kaposi's sarcoma.

4) The method according to claim 1 wherein the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis, glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

5) The method according to claim 1 which provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition.

6) The method according to claim 1 which provides organ transplant rejection and host versus graft disease treatments.

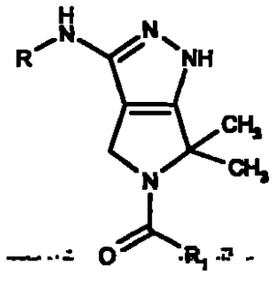
7) The method according to claim 1 which provides treatment or prevention of radiotherapy-induced or chemotherapy-induced alopecia.

8) The method according to claim 1 further comprising subjecting the mammal in need thereof to a radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with at least one cytostatic or cytotoxic agent.

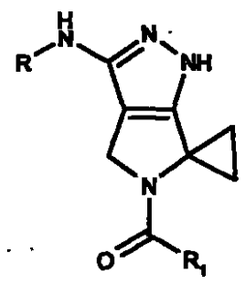
9) The method according to claim 1 wherein the mammal in need thereof is a human.

10) A method for inhibiting cyclin dependent kinase activity which comprises contacting the said kinase with an effective amount of a compound as defined in claim 1.

11) A compound represented by formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

wherein

R is a group -COR^a, -CONHR^a or -CONR^{a}R^b wherein R^a and R^b are, each independently, hydrogen or an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl or; together with the nitrogen atom to which they are bonded, R^a and R^b may form an optionally substituted 5 or 6 membered heterocycle optionally containing one additional heteroatom or heteroatomic group selected among N, NH, O or S;

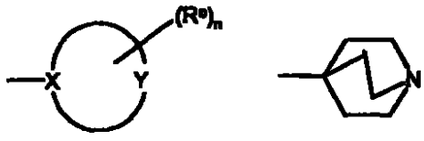
R_1 is selected from the group consisting of:

a) straight or branched C_3-C_4 alkyl;

b) cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl or alkyl-cycloalkyl wherein the cycloalkyl moiety comprises any C_3-C_6 cycloalkyl group and wherein the alkyl moiety comprises any straight or branched C_1-C_4 alkyl group:

c) 3-methylthienyl-2-yl; 2-thienyl; phenyl; 2,6-difluorophenyl; 4-(aminosulfonyl)phenyl; 4-(dimethylaminomethyl)phenyl; 4-(4-methylpiperazinyl)methyl-phenyl;

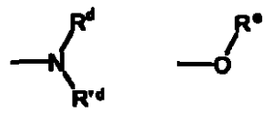
d) a group of formula (IIa) or (IIb):



(IIa) (IIb)

wherein, in formula (IIa), the cycle represents a 5 to 7 membered heterocyclic ring wherin X, directly linked to the rest of the molecule, represents a carbon or nitrogen atom; Y is a carbon, nitrogen, oxygen or sulfur atom or it is an NH group, provided that at least one of X and Y is other than a carbon atom; R^e is, independently from each other and in any one of the free positions of the heterocyclic ring of formula (IIa), a halogen atom or hydroxy group or it is an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, oxo (=O), alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl or arylcarbonyl; and n is 0 or an integer from 1 to 4; .

e) a group of formula (IIc) or (IId):



(IIc) (IId)

wherein R^d, $R^{'d}$ and R^e represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy (-OH), aminocarbonyl (-$CONH_2$) or methylaminocarbonyl (-$CONHCH_3$);

provided that in formula (Ia), when R_1 is a group of formula (IIc) and one of R^d or $R^{'d}$ is a hydrogen atom whilst the other of R^d or $R^{'d}$ is ethyl or n-butyl, then R is other than -COR^a with R^a as 3-bromophenyl, benzyl, 4-tert-butylphenyl, 4-tert-butylphenylmethyl, 4-fluorophenylmethyl, cyclopropyl or 2-naphthylmethyl;

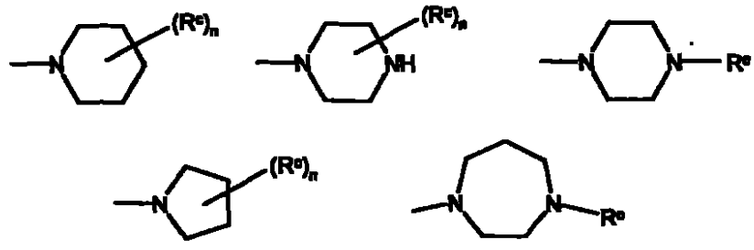
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12) A compound of formula (Ia) or (Ib) according to claim 11 wherein R is a group -COR^a, R^a is as defined in claim 11 and R_1 is tert-butyl.

13) A compound of formula (Ia) or (Ib) according to claim 11 wherein R is a group -$CONHR^a$, R^a is as defined in claim 11 and R_1 is tert-butyl.

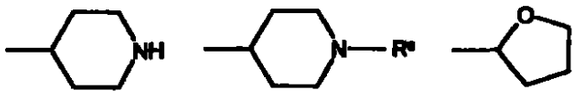
14) A compound of formula (Ia) or (Ib) according to claim 11 wherein R is a group -$CONR^aR^b$, R^a and R^b are as defined in claim 11 and R_1 is tert-butyl.

15) A compound of formula (Ia) or (Ib) according to claim 11 wherein R is as defined in claim 11 and R_1 is a group of formula (IIa) selected from:



wherein n and R^e are as defined in claim 11.

16) A compound of formula (Ia) or (Ib) according to claim 11 wherein R is as defined in claim 11 and R_1 is a group of formula (IIa) selected from:



wherein R^c is as defined in claim 11.

17) A compound of formula (Ia) according to claim 11, wherein R is a group $-COR^a$ with R^a as 4-fluorophenyl or cyclobutyl, and R_1 is as defined in claim 11.

18) A compound of formula (Ia) according to claim 11 wherein R is as defined in claim 11 and R_1 is a group selected from tert-butyl, 1-methyl-piperidyl-4-yl, 1-methyl-piperazinyl-4-yl, 2-(R,S)-tetrahydrofuranyl-2-yl, 2-(R)-tetrahydrofuranyl-2-yl or 2-(S)-tetrahydrofuranyl-2-yl.

19) A compound of formula (Ia) or (Ib), according to claim 11, wherein any of R^a, R^b and R^c is a group, as defined in claim 11, optionally further substituted in one or more of their free positions, by groups independently selected from: halogen, nitro, oxo groups (=O), cyano, alkyl, polyfluorinated alkyl, polyfluorinated alkoxy, alkenyl, alkynyl, hydroxyalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, cycloalkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heterocyclyloxy, methylenedioxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, cycloalkenyloxy, alkylideneaminooxy, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, amino, ureido, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, formylamino, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heterocyclylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkoxyimino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, formyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, arylthio and alkylthio.

20) A compound of formula (Ia) or (Ib), optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt, selected from the group consisting of:

N-{6,6-dimethyl-5-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}cyclobutanecarboxamide;

N-[5-(2,2-dimethylpropanoyl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl]-4-fluorobenzamide;

N-[5-(2,2-dimethylpropanoyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-spirocyclopropan-3-yl]-4-fluorobenzamide;

N-{6,6-dimethyl-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}-4-fluorobenzamide;

N-{6,6-dimethyl-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}-4-fluorobenzamide;

N-{6,6-dimethyl-5-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}-4-fluorobenzamide;

N-[5-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-spirocyclopropan-3-yl]-4-fluorobenzamide;

N-{6,6-dimethyl-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2,4,5,6-tetrahydro pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}-4-fluorobenzamide;

N-[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-spirocyclopropan-3-yl]-4-fluorobenzamide;

4-Chloro-N-[6,6-dimethyl-5-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidine-1-carbonyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl]-benzamide.

21) Any compound of formula (Ia) and (Ib), optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt, as specifically identified in tables III, IV, V and VI of the experimental section.

22) The compound A13-M1-B03 of formula (Ia) wherein R is a group $-COR^a$ with R^a as cyclobutyl and R_1 is a group of formula (IIa) corresponding to 1-methyl-piperidyl-4-yl, either as such or in the form of hydrochloride or mesylate salt.

23) A process for preparing a compound of formula (Ia) or (Ib) as defined in claim 11, or the pharmaceutically acceptable salts thereof, which process comprises:

a) reacting a compound of formula (IIIa) or (IIIb)

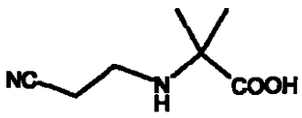


(IIIa)

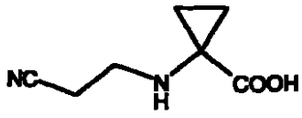


(IIIb)

with acrylonitrile so as to obtain the corresponding derivative of formula (IVa) or (IVb)

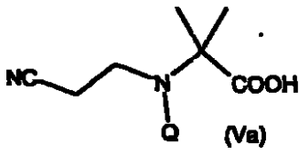


(IVa)

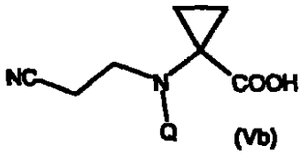


(IVb)

b) protecting the amino group of the compound of formula (IVa) or (IVb) so as to obtain the corresponding derivative of formula (Va) or (Vb)



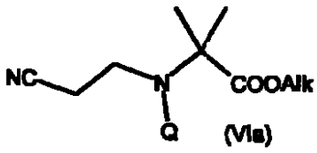
(Va)



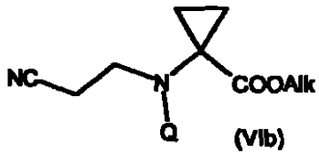
(Vb)

wherein Q is a suitable amino protecting group;

c) reacting the compound of formula (Va) or (Vb) with a suitable alkylating agent so as to obtain the corresponding ester derivative of formula (VIa) or (VIb)



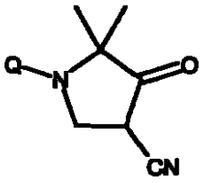
(VIa)



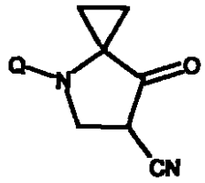
(VIb)

wherein Alk stands for a suitable C_1-C_4 alkyl group;

d) reacting the compound of formula (VIa) or (VIb) with sodium hydride (NaH) so as to obtain the corresponding derivative of formula (VIIa) or (VIIb)

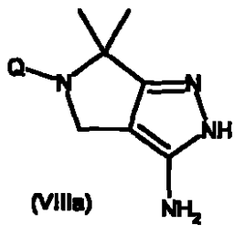


(VIIa)

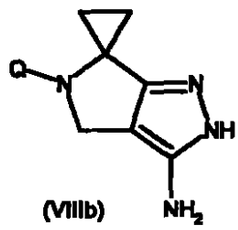


(VIIb)

e) reacting the compound of formula (VIIa) or (VIIb) with hydrazine hydrate so as to obtain the compound of formula (VIIIa) or (VIIIb)

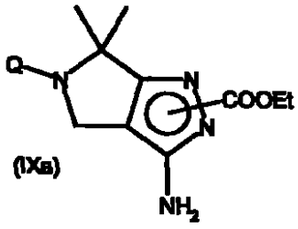


(VIIIa)

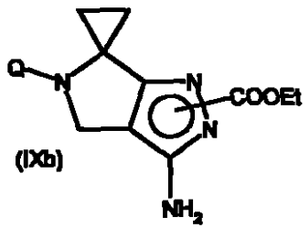


(VIIIb)

f) reacting the compound of formula (VIIIa) or (VIIIb) with ethyl chloroformate so as to obtain the derivative of formula (IXa) or (IXb), each one in any of the two regioisomeric forms



(IXa)



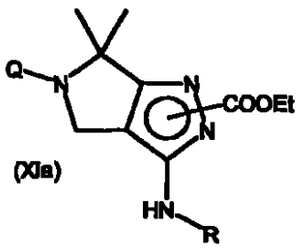
(IXb)

and reacting the compounds of formula (IXa) or (IXb) according to any one of the alternative steps (g.1), (g.2) or (g.3)

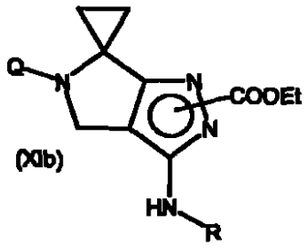
g.1) with a compound of formula (X)

$$R^5CO\text{-}Z \quad (X)$$

wherein R^5 is as defined in claim 11 and Z is a halogen atom, so as to obtain the compound of formula (XIa) or (XIb)



(XIa)



(XIb)

wherein R is a group $-COR^5$;

g.2) with a compound of formula (XII)

$$R^5\text{-}NCO \quad (XII)$$

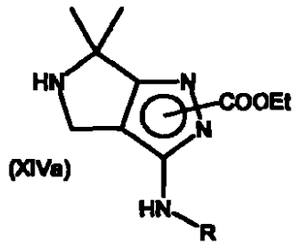
wherein R^a is as defined in claim 11, so as to obtain the compound of the formula (XIa) or (XIb) wherein R is a group -CONHR^a; or

g.3) with a suitable amine of formula (XIII) in the presence of triphosgene or of a suitable chloroformate

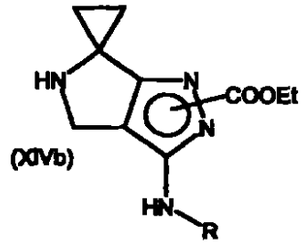
$$HNR^aR^b \quad (XIII)$$

wherein R^a and R^b are as defined in claim 11, so as to obtain the compound of formula (XIa) or (XIb) wherein R is a group -CONR^{a}R^b;

h) deprotecting the amino group of the compound of formula (XIa) or (XIb) prepared according to any one of steps from (g.1) to (g.3), so as to obtain the corresponding derivative of formula (XIVa) or (XIVb)



(XIVa)



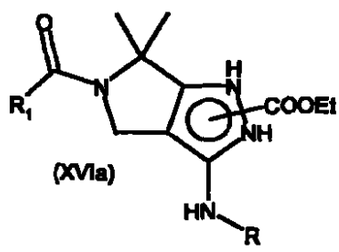
(XIVb)

wherein R has the above reported meanings; and reacting the compound of formula (XIVa) or (XIVb) according to any one of the alternative steps (i.1), (i.2), (i.3) or (i.4)

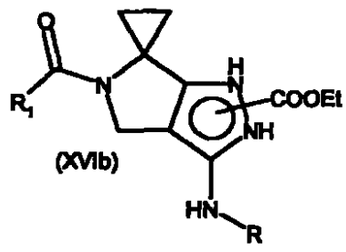
i.1) with an acyl halide derivative of formula (XV)

$$R_1\text{-COZ} \quad (XV)$$

wherein R_1 is as set forth in claim 11 under groups (a), (b), (c), (IIa) with X as a carbon atom and (IIb), and Z is a halogen atom, so as to obtain a compound of formula (XVIa) or (XVIb)



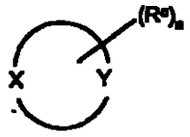
(XVIa)



(XVIb)

wherein R and R_1 are as above defined;

i.2) with a 5 to 7 membered heterocyclic compound of formula (XVII) or a suitable amine of formula (XVIII), in the presence of triphosgene



(XVII) $HN(R^d)R^{nl}$ (XVIII)

wherein X is NH and Y, R^e, n, R^d and R^{nl} are as defined in claim 11, so as to obtain the corresponding compounds of formula (XVIa) or (XVIb) wherein R is as above defined and R_1 is either a group of formula (IIa) with X as a nitrogen atom and R, Y, R^e and n as above defined, or of formula (IIc) wherein R^d and R^{nl} are as above defined;

i.3) with a carboxylic acid of formula (XIX) in the presence of a suitable condensing agent

R_1-COOH (XIX)

so as to obtain a compound of formula (XVIa) or (XVIb) wherein R_1 is as set forth in formula (Ia) or (Ib) under groups (a), (b), (c) or it is a group of formula (IIa) with X as a carbon atom or of formula (IIb), and R, Y, R^e and n are as above defined;

i.4) with a compound of formula (XX)

R_1-COZ (XX)

wherein R_1 is a group of formula (IId) and Z is a chlorine or bromine atom, so as to obtain the a compound of formula (XVIa) or (XVIb) wherein R is as defined above and R_1 is a group of formula (IId); and

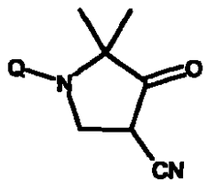
j) reacting the compound of formula (XVIa) or (XVIb) prepared according to any one of steps from (i.1) to (i.4) under basic conditions, so as to obtain the corresponding derivative of formula (Ia) or (Ib) wherein R and R_1 are as above defined; and, optionally,

k) converting them into other compounds of formula (Ia) or (Ib), respectively, and/or into pharmaceutically acceptable salts thereof.

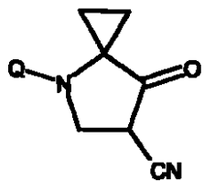
24) The process of claim 23 wherein, in step (b), Q is tert-butoxycarbonyl (boc).

25) The process of claim 23 wherein, in step (c), Alk is methyl.

26) The compounds of formula (VIIa) or (VIIb)



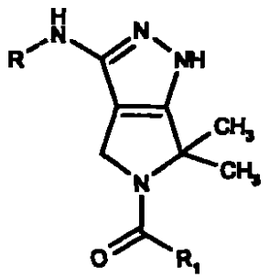
(VIIa)



(VIIb)

wherein Q represents a suitable nitrogen protecting group such as tert-butoxycarbonyl (boc).

27) A library of two or more compounds of formula (Ia)



(Ia)

wherein

R is a group -COR^a, -$CONHR^a$ or -$CONR^aR^b$ wherein R^a and R^b are, each independently, hydrogen or an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl or; together with the nitrogen atom to which they are bonded, R^a and R^b may form an optionally substituted 5 or 6 membered heterocycle optionally containing one additional heteroatom or heteroatomic group selected among N, NH, O or S;

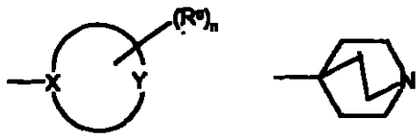
R_1 is selected from the group consisting of:

a) straight or branched C_3-C_4 alkyl;

b) cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl or alkyl-cycloalkyl wherein the cycloalkyl moiety comprises any C_3-C_6 cycloalkyl group and wherein the alkyl moiety comprises any straight or branched C_1-C_4 alkyl group:

c) 3-methylthienyl-2-yl; 2-thienyl; phenyl; 2,6-difluorophenyl; 4-(aminosulfonyl)phenyl; 4-(dimethylaminomethyl)phenyl; 4-(4-methylpiperazinyl)methyl-phenyl;

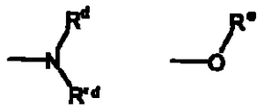
d) a group of formula (IIa) or (IIb):



(IIa) (IIb)

wherein, in formula (IIa), the cycle represents a 5 to 7 membered heterocyclic ring wherin X, directly linked to the rest of the molecule, represents a carbon or nitrogen atom; Y is a carbon, nitrogen, oxygen or sulfur atom or it is an NH group, provided that at least one of X and Y is other than a carbon atom; R^c is, independently from each other and in any one of the free positions of the heterocyclic ring of formula (IIa), a halogen atom or hydroxy group or it is an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, oxo (=O), alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl or arylcarbonyl; and n is 0 or an integer from 1 to 4;

e) a group of formula (IIc) or (IId):



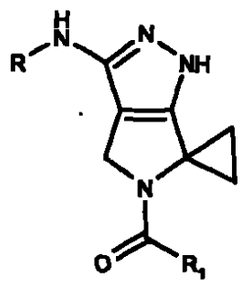
(IIc) (IId)

wherein R^d, R^{rd} and R^e represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy (-OH), aminocarbonyl ($-CONH_2$) or methylaminocarbonyl ($-CONHCH_3$);

provided that in formula (Ia), when R_1 is a group of formula (IIc) and one of R^d or R^{rd} is a hydrogen atom whilst the other of R^d or R^{rd} is ethyl or n-butyl, then R is other than $-COR^a$ with R^a as 3-bromophenyl, benzyl, 4-tert-butylphenyl, 4-tert-butylphenylmethyl, 4-fluorophenylmethyl, cyclopropyl or 2-naphthylmethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28) A library of two or more compounds of formula (Ib)



(Ib)

wherein

R is a group $-COR^a$, $-CONHR^a$ or $-CONR^aR^b$ wherein R^a and R^b are, each independently, hydrogen or an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl or; together with the nitrogen atom to which they are bonded, R^a and R^b may form an optionally substituted 5 or 6 membered heterocycle optionally containing one additional heteroatom or heteroatomic group selected among N, NH, O or S;

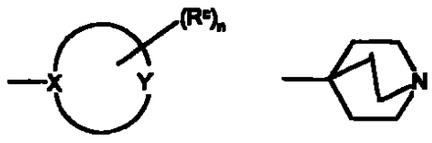
R_1 is selected from the group consisting of:

a) straight or branched C_3-C_4 alkyl;

b) cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl or alkyl-cycloalkyl wherein the cycloalkyl moiety comprises any C_3-C_6 cycloalkyl group and wherein the alkyl moiety comprises any straight or branched C_1-C_4 alkyl group:

c) 3-methylthienyl-2-yl; 2-thienyl; phenyl; 2,6-difluorophenyl; 4-(aminosulfonyl)phenyl; 4-(dimethylaminomethyl)phenyl; 4-(4-methylpiperazinyl)methyl-phenyl;

d) a group of formula (IIa) or (IIb):

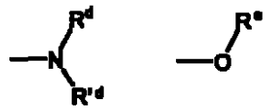


(IIa) (IIb)

wherein,in formula (IIa), the cycle represents a 5 to 7 membered heterocyclic ring wherin X, directly linked to the rest of the molecule, represents a carbon or nitrogen atom; Y is a carbon, nitrogen, oxygen or sulfur atom or it is an NH group, provided that at least one of

X and Y is other than a carbon atom; R^e is, independently from each other and in any one of the free positions of the heterocyclic ring of formula (IIa), a halogen atom or hydroxy group or it is an optionally substituted group selected from straight or branched C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, oxo (=O), alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl or arylcarbonyl; and n is 0 or an integer from 1 to 4;

e) a group of formula (IIc) or (IId):



(IIc) (IId)

wherein R^d, R'^d and R^e represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy (-OH), aminocarbonyl ($-CONH_2$) or methylaminocarbonyl ($-CONHCH_3$);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

29) A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (Ia) or (Ib), as defined in claim 11, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, carrier and/or diluent.

30) A pharmaceutical composition according to claim 29 further comprising one or more chemotherapeutic agents.

31) A product or kit comprising a compound of formula (Ia) or (Ib) as defined in claim 11 or a pharmaceutical composition thereof as defined in claim 29, and one or more chemotherapeutic agents, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in anticancer therapy.

32) A compound of formula (Ia) or (Ib), as defined in claim 11, for use as a medicament.

33) Use of a compound of formula (Ia) or (Ib), as defined in claim 11, in the manufacture of a medicament with antitumor activity.

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

DERIVADOS DE PIRROLO-PIRAZOL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con derivados de pirrolo-pirazol, con un proceso para su preparación, con composiciones farmacéuticas que los comprenden, y con su uso como agente terapéutico, particularmente en el tratamiento de cáncer y de desordenes proliferativos de la célula.

Discusión de los Antecedentes

Varias drogas citotóxicas tales como, por ejemplo, fluorouracilo (5-FU), doxorubicina y camptotecinas, dañan el ADN o afectan las sendas metabólicas celulares y originan así, en muchos casos, un bloqueo indirecto del ciclo celular. Por lo tanto, al producir un daño irreversible tanto a las células normales como tumorales, estos agentes producen una toxicidad significativa y efectos colaterales.

A este respecto, son deseables los compuestos capaces de funcionar como agentes antitumorales altamente específicos al conducir selectivamente a la represión de las células

tumorales y a la apoptosis, con eficacia comparable pero toxicidad reducida comparada con las drogas habitualmente disponibles.

Es bien conocido que la progresión a través del ciclo celular es gobenada por una serie de controles de punto de revisión, denominados de otra manera como puntos de restricción, que son regulados por una familia de enzimas conocida como las quinasas dependientes de Ciclina (Cdk). A su vez, las Cdk mismas son reguladas en muchos niveles tales como, por ejemplo, unión a ciclinas.

La acción coordinada e inactivación de diferentes complejos Cdk/Ciclina es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Tanto las transiciones G1-S como G2-M críticas son controladas por la activación de diferentes actividades Cdk/Ciclina. En G1, tanto la Cdk4/Ciclina D y Cdk2/Ciclina E se cree que median en la irrupción de la fase S. La progresión hasta la fase S requiere la actividad de la Cdk2/Ciclina A mientras la activación del Cdc2/Ciclina A (Cdk1) y Cdc2/ciclina B se requieren para el ataque de mitosis. Para una referncia general a las ciclinas y a las quinasas dependientes de ciclina ver, por ejemplo, Kevin R. Webster et al, in Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, Vol. 7 (6), 865-887.

Los controles de punto de revisión son defectuosos en las células tumorales debido, en parte, a la desregulación de la

00134

actividad cdk. Por ejemplo, la expresión alterada de ciclina E y los cdks se ha observado en células tumorales, y la supresión del gen p27 KIP inhibidor del cdk en ratones se ha mostrado que resulta en una mayor incidencia de cáncer.

Incrementando la evidencia se soporta la idea de qque los cdks son enzimas que limitan la proporción en la progresión del ciclo celular y, como tales, representan objetivos moleculares para intervención terapéutica. En particular, la inhibición directa de la actividad de quinasa cdk/ciclina debe ser de ayuda para restringir la proliferación no regulada de una célula tumoral.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Es un objeto de la invención suministrar compuestos que son útiles para tratar desordenes proliferativos de células originados por y/o asociados con una actividad de quinasa dependiente del ciclo celular alterado. Es otro objeto suministrar compuestos que tengan actividad inhibitoria de la quinasa cdk/ciclina.

Los presentes inventores han descubierto ahora que ciertos compuestos de pirazol están dotados con actividad inhibitoria de quinasa cdk/ciclina y son así útiles en terapia como agentes antitumorales y carecen, en términos tanto de toxicidad como de efectos colaterales, de los inconvenientes

anteriormente mencionados asociados con las drogas antitumorales habitualmente disponibles.

Más específicamente, los derivados de pirazol de la invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres que incluyen, pero no están limitados a: carcinoma tales como vejiga, mama, colón, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, esófago, bilis-vejiga, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de célula escamoso; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de célula pilosa y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielanógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplástico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma astrocitoma, glioma y schwanomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular tiroides y sarcoma Kaposi.

Debido al papel clave de los cdks en la regulación de la proliferación celular, estos derivados de pirazol son también útiles en el tratamiento de una variedad de desordenes proliferativos de las células tales como, por ejemplo,

hiperplasia de próstata benigna, poliposis adenomatosis familiar, neurofibromatosis, soriasis, proliferación de célula lisa vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y restenosis.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, como se sugirió por el hecho de que los cdk5 están involucrados en la fosforilación de proteína tau (J. Biochem. 117, 741-749, 1995).

Los compuestos de esta invención, como moduladores de apoptosis, también pueden ser útiles en el tratamiento de cancer, infecciones virales, prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunes y desordenes neurodegenerativos.

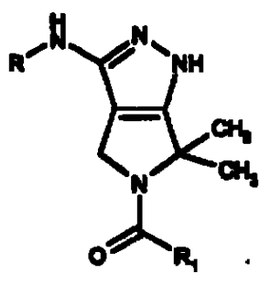
Los compuestos de esta invención pueden ser útiles en la inhibición de angiogénesis tumoral y metastasis, así como también en el tratamiento de rechazo de transplante de órganos y enfermedad de huésped versus injerto.

Los compuestos de la invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteína quinasas, por ejemplo, proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K,

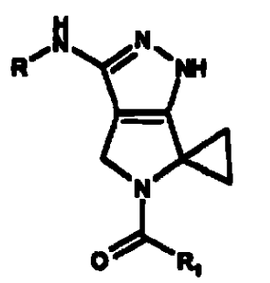
quinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, y así ser efectivo en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas quinasas.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y prevención de alopecia inducida por radioterapia o inducida por quimioterapia.

De acuerdo con esto, la presente invención suministra un método para tratar desordenes proliferativos de la célula originados por y/o asociados con una actividad de quinasa dependiente del ciclo celular alterado, al administrar a un mamífero necesitado de ello una cantidad efectiva de un derivado de pirazol representado por la fórmula (Ia) o (Ib).



(Ia)



(Ib)

en donde **R** es un grupo $-COR^a$, $-CONHR^a$ o $-CONR^aR^b$ en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o; junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R^a y R^b pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que

contiene un heteroátomo adicional o un grupo heteroatómico seleccionado entre N, NH, O o S;

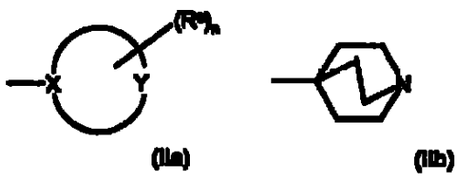
R_1 es seleccionado del grupo que consiste de:

a) alquilo C_3-C_4 recto o ramificado;

b) cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o alquil-cicloalquilo en donde la porción cicloalquilo comprende cualquier grupo cicloalquilo C_3-C_6 y en donde la porción alquilo comprende cualquier grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado:

c) 3-metiltienil-2-ilo; 2-tienilo; fenilo; 2,6-difluorofenilo; 4-(aminosulfonil)fenilo; 4-(dimetilaminometil)fenilo; 4-(4-metilpiperazinil)metil-fenilo;

d) un grupo de fórmula (IIa) o (IIb):

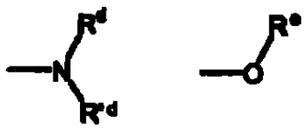


(IIa) (IIb)

en donde, en la fórmula (IIa),el ciclo representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros en donde X, directamente lligado al resto de la molécula, representa un átomo de carbono o nitrógeno; Y es un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre o este es un grupo NH, siempre y cuando al

menos uno de X y Y sea diferente a un átomo de carbono; R^c es independientemente uno del otro y en una cualquiera de las posiciones libres del anillos heterocíclico de la fórmula (IIa), un átomo de halógeno o un grupo hidroxi o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, aminocarbonilo, carboxi, oxo(=O), alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo; y n es 0 o un entero de 1 a 4;

e) un grupo de fórmula (IIc) o (IId):



(IIc) (IId)

en donde R^d, R'^d y R^e representan, lo mismo o diferente e independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxi(-OH), aminocarbonilo ($-CONH_2$) o metilaminocarbonilo ($-CONCH_3$);

siempre y cuando en la fórmula (Ia), cuando R_1 es un grupo de fórmula (IIc) y uno de R^d o R'^d es un átomo de hidrógeno mientras el otro de R^d o R'^d es etilo o n-butilo, entonces R es diferente de $-COR^a$ Con R^a como 3-bromofenilo, benzilo, 4-terc-butilfenilo, 4-terc-butilfenilmetilo, 4-

fluorofenilmetilo, ciclopropilo o 2-naftilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

En una modalidad preferida del método descrito anteriormente, el desorden proliferativo de la célula seselcciona del grupo que consiste de cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y desordenes neurodegenerativos.

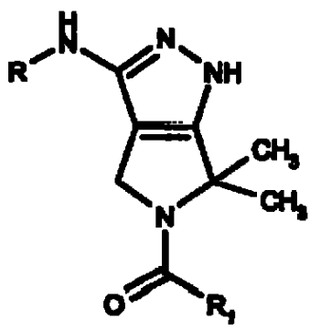
Los tipos específicos de cáncer que pueden ser tratados incluyen carcinoma, carcinoma de célula escamosa, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular tiroide, y sarcoma Kaposi.

En otra modalidad preferida del método descrito anteriormente, el desorden proliferativo de células se seleccionadle grupo que consiste de hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosis familiar, neuro-fibromatosis, soriasis, proliferación de célula lisa vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica. Además, el método de la invención suministra angiogénesis de tumor e inhibición de metastasis así como también tratamiento de rechazo de transplante de órgano y enfermedad de huésped versus injerto. El método de la invención también puede

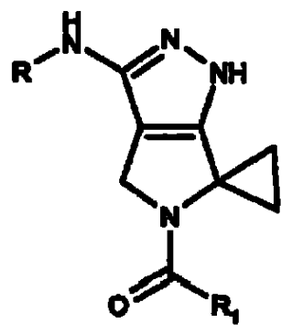
suministrar inhibición del ciclo celular o inhibición dependiente de cdk/ciclina.

Además de lo anterior, el método objeto de la presente invención suministra tratamiento y prevención de alopecia inducida por radioterapia o inducida por quimioterapia.

La presente invención también suministra un derivado de pirazol representado por la fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

En donde R es un grupo $-COR^a$, $-CONHR^a$ o $-CONR^aR^b$ en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o; junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R^a y R^b pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un grupo de heteroátomo o heteroatómico adicional seleccionado entre N, NH, O o S;

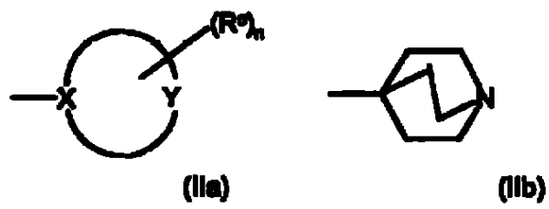
R_1 es seleccionado del grupo que consiste de:

a) alquilo C_3-C_4 de cadena recta o ramificada;

b) cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o alquil-cicloalquilo en donde la porción cicloalquilo comprende cualquier grupo cicloalquilo C_3-C_6 y en donde la porció alquilo comprende cualquier grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado:

c) 3-metiltienil-2-ilo; 2-tienilo; fenilo; 2,6-difluorofenilo; 4-(aminosulfonil)fenilo; 4-(dimetilaminometil)fenilo; 4-(4-metilpiperazinil)metil-fenilo;

d) un grupo de fórmula (IIa) o (IIb):

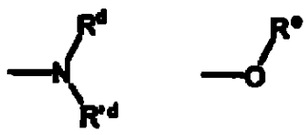


(IIa) (IIb)

en donde, en la fórmula (IIa), el ciclo representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros en donde X, directamente ligado al resto de la molécula, representa un átomo de carbono o nitrógeno; Y es un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre o es un grupo NH, siempre y cuando al menos uno de X y Y sea diferente a un átomo de carbono; R^c es, independientemente uno del otro y en una cualquiera de las posiciones libres del anillo heterocíclico de la fórmula

(IIa), un átomo de halógeno o un grupo hidroxi o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, aminocarbonilo, carboxi, oxo (=O), alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo; y n es 0 o un entero de 1 a 4;

e) un grupo de fórmula (IIc) o (IId):



(IIc) (IId)

En donde R^d, R'^d y R^e representan, lo mismo o diferente e independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxi (-OH), aminocarbonilo ($-CONH_2$) o metilaminocarbonilo ($-CONCH_3$);

Siempre y cuando en la fórmula (Ia), cuando R_1 es un grupo de fórmula (IIc) y uno de R^d o R'^d es un átomo de hidrógeno mientras el otro de R^d o R'^d es etilo o n-butilo, entonces R es diferente de $-COR^a$ con R^a como 3-bromofenilo, benzilo, 4-terc-butilfenilo, 4-terc-butilfenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, ciclopropilo o 2-naftilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

La presente invención también incluye métodos para la síntesis de los derivados de pirazol representados mediante las fórmulas (Ia) o (Ib) que, a menos que se.estblezca otra cosa, pueden ser convenientemente agrupados y definidos como los compuestos de fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados de pirazol de fórmula (I) también están incluidas en la presente invención.

Una apreciación más completa de la invención y muchas de las ventajas concomitantes de ésta serán fácilmente obtenidas en la medida en que la misma se entienda con referencia a la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Varios compuestos heterocíclicos son conocidos en la técnica como inhibidores de proteína quinasa. Como un ejemplo, 2-carboxamido-pirazoles y 2-ureido-pirazoles, y derivados de éste, se han descrito como inhibidores de proteína de quinasa y las solicitudes de patente internacional WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 y WO 02/70515, todas en el nombre del mismo solicitante.

Los compuestos biciclicos fusionados que comprenden porciones de pirazol y que poseen actividad inhibitoria de quinasa han sido descritas en la WO 00/69846 y WO 02/12242 asi como también en la WO 03/028720 (PCT/EP02/10534 que reivindica prioridad de la solicitud de patente US No. 09/962162 de

Septiembre 26, 2001) y la solicitud de patente copendiente PCT/EP03/04862 (que reivindica prioridad de la solicitud de patente US No. 60/381092 de Mayo 17, 2002), todas en el nombre del mismo solicitante.

Los compuestos objeto de la presente invención caen dentro del alcance de la fórmula general de la anteriormente mencionada WO 02/12242, incorporada aquí como referencia, pero que no se ejemplifican específicamente aquí.

A menos que se establezca o que se especifique otra cosa, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) per se así como también a cualquiera composición farmacéutica de ésta o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenden, la presente invención incluye todos los hidratos, solvatos, complejos, metabolitos y prodrogas de los compuestos de esta invención. Las prodrogas son cualquiera compuestos covalentemente unidos, que liberan la actividad de la droga padre de acuerdo con la fórmula (I) in vivo.

Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en el cual este mismo compuesto de fórmula (I) es convertido, in vivo, por ejemplo luego de administración a un mamífero necesitado de éste.

Típicamente, sin embargo representar un ejemplo limitante, luego de la ad inistración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado se puede convertir en una variedad de

compuestos,por ejemplo que incluyen más derivados soluble como derivados hidroxilatados, que son fáciles de ser excretados. De esta manera, dependiendo de la senda metabólica que así ocurre, cualquiera de estos derivados hidroxilados pueden ser considerados como un metabolito de los compuestos de fórmula (I).

Si un centro quiral de otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de tal isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, pretenden estar cubiertas aquí. Los compuestos que contienen un centro quiral pueden ser utilizados como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede ser separada utilizando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede ser utilizado solo. En los caos en los cuales los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, ambos isómeros cis(Z) y trans(E) están dentro del alcance de la invención. En los casos en donde los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica es contemplada como incluida dentro de esta invención sea que exista en equilibrio o predominantemente en una forma.

En la presente descripción, a menos que se especifique otra cosa, con el término alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, de esta manera comprensivo de alquilo C_1-C_4, nosotros pretendemos cubrir cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo,

metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Con el término cicloalquilo C_3-C_6 pretendemos comprender, a menos que se especifique otra cosa, un anillo cicloalifático tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término arilo incluye hidrocarburos carbocíclicos o heterocíclicos con desde 1 a 2 porciones de anillo, bien sea fusionadas o ligadas una a la otra mediante enlaces simples, en donde al menos uno de los anillos es aromático; si está presente, cualquier hidrocarburo heterocíclico aromático también denominado como grupo heteroarilo, comprende un anillo de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos o grupos heteroatómicos seleccionados entre N, NH, O o S.

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

A menos que se establezca otra cosa, el término heterociclilo incluye heterociclos de 5 a 6 miembros saturados,

parcialmente insaturados o completamente insaturados con 1 a 3 heteroátomos o grupos heteroatómicos seleccionados entre N, NH, O o S.

Aparte de los heterociclos completamente insaturados, previamente denominados como heterociclos aromáticos y comprendidos por el término arilo, ejemplos de heterociclos saturados o parcialmente insaturados de acuerdo con la invención son, por ejemplo, pirano, pirrolidino, pirrolino, imidazolino, imidazolidino, pirazolidino, pirazolino, tiazolino, tiazolidino, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidino, piperazino, morfolino y similares.

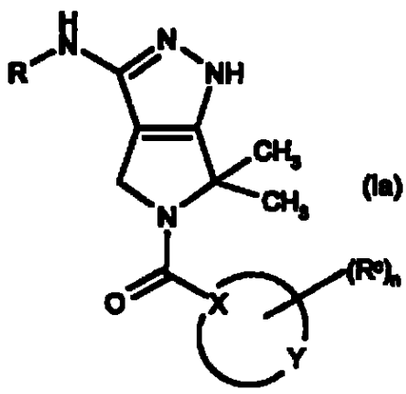
Cuando se hace referencia a los compuestos de la invención en donde R_1 está agrupado bajo (b), R_1 mismo puede representar un grupo cicloalquilo dado, por ejemplo ciclopropilo; un grupo cicloalquil-alquilo dado, por ejemplo ciclopropilmetilo, o aún un grupo alquil-cicloalquilo dado, por ejemplo metilciclopropilo; todos los cuales tienen las siguientes fórmulas:



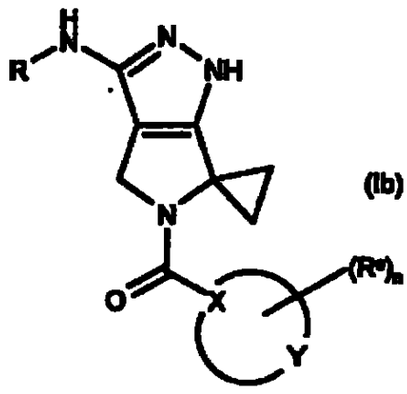
Cicloalquilo cicloalquil-alquilo alquil-cicloalquilo

Cuando se hace referencia a los compuestos de la invención en donde R_1 es un grupo de fórmula (IIa), el anillo

heterocíclico de 5 a 7 miembros está directamente ligado al resto de las moléculas a través de un átomo X, como sigue:



(Ia)

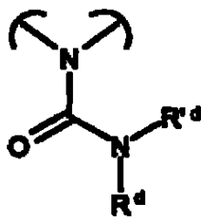
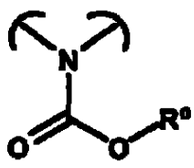


(Ib)

Ejemplos de estos heterociclos de 5 a 7 miembros incluyen cualquier heterociclo de 5 a 6 miembros entre aquellos ya reprtados y, adicionalmente, heterociclos de 7 miembros tales como, por ejemplo, azepina, diazepina, oxazepina y similares.

Cualquier R^c, si está presente, está en una cualquiera de las posiciones libres del anillo heterocíclico de fórmula (IIa) al reemplazo de un átomo de hidrógeno.

Cuando se refiere a los compuestos de la invención en donde R_1 es un grupo de fórmula (IIc) o (IId), derivados de ureido y carbamato pueden ser así identificados, teniendo las siguientes sub-fórmulas:

De acuerdo con la presente invención y a menos que se establezca otra cosa, cualquiera de los grupos R^a, R^b y R^c pueden ser opcionalmente sustituidos, en cualquiera de las posiciones libres, por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo, alquilo polifluorinado, alcoxi polifluorinado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilenedioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, alquilideneaminooxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio.

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

Con el término alquenilo o alquinilo significamos cualquiera de los grupos alquilo C2-C6 rectos o ramificados anteriormente mencionados que lleva además un enlace doble o triple. Ejemplos ni 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 polifluorinado nosotros significamos cualquiera de alquilo C_1-C_6 rectos o ramificados anteriores o grupos alcoxi que son sustituidos por más de un átomo de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi y derivados de estos nosotros significamos cualquiera de los grupos anteriores alquilo, arilo o heterociclilo ligados al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno (-O-).

De todo lo anterior, es claro para la persona experta que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto tal como, por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi,

arilalquiloxi, alquilcarboniloxi, arilalquilo, heterociclilalquilo y similares, tienen que ser destinados como convencionalmente construidos por las partes de las cuales ellos se derivan. Como un ejemplo, un grupo tal como el heterociclilalquiloxi es un grupo alcoxi, por ejemplo alquiloxi, en donde la porción alquilo está además sustituida por un grupo heterociclilo, y en donde alquilo y heterociclilo son como se definió anteriormente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, hidrobrómico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinnámico, mandélico, metanesulfónico, isetiónico y salicílico. Preferiblemente, la sal de adición de ácido de los compuestos de la invención se selecciona entre sal de clorhidrato o mesilato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también incluyen las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos de sodio, potasio, calcio, o magnesio, carbonatos o bicarbonatos, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

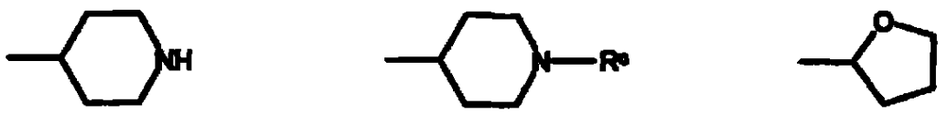
001-R3
Q4

Una primer clase de los compuestos preferidos de fórmula (Ia) o (Ib) está representado por los derivados en donde R es un grupo $-COR^a$, R^a es como se definió anteriormente y R_1 es terc-butilo.

Otra clase de compuesto preferido de fórmula (Ia) o (Ib) se representa por los derivados en donde R es un grupo $-CONHR^a$, R^a es como se definió anteriormente y R_1 es terc-butilo.

Otra clase de los compuestos preferidos de fórmula (Ia) o (Ib) se representa por los derivados en donde R es un grupo $-CONR^aR^b$, R^a y R^b son como se definió anteriormente y R_1 es terc-butilo.

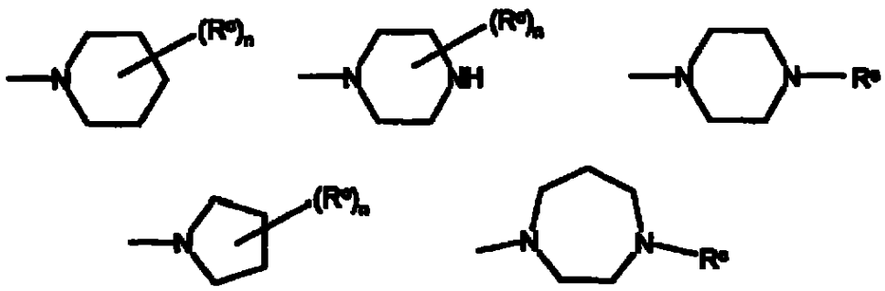
Otra clase de los compuestos preferidos de fórmula (Ia) o (Ib) está representada por los derivados en donde R es como se definió anteriormente y R_1 es un grupo de fórmula (IIa) seleccionado de:



En donde R^c tiene los significados reportados anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de fórmula (Ia) o (Ib) está representada por los derivados en donde R es como se

definió anteriormente y R_1 es un grupo de fórmula (IIa) seleccionado de:



En donde n y R^c tienen los significados reportados anteriormente.

Particularmente preferidas, dentro de las clases anteriores, son los compuestos de fórmulas (Ia) en donde R es un grupo $-COR^a$ con R^a como 4-fluorofenilo o ciclobutilo, y R_1 es como se definió en la fórmula general.

También particularmente preferido son los compuestos de fórmula (Ia) en donde R es como se definió en la fórmula general, y R_1 es un grupo seleccionado de terc-butilo, 1-metil-piperidil-4-ilo, 1-metil-piperazinil-4-ilo, 2-(R,S)-tetrahidrofuranil-2-ilo, 2-(R)-tetrahidrofuranil-2-ilo o 2-(S)-tetrahidrofuranil-2-ilo.

Para una referencia general a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente la fórmula de una sal farmacéuticamente aceptable, ver la sección experimental.

Como se indicó anteriormente, un objeto adicional de la presente invención está representado por el proceso para preparar los compuestos de fórmula (I).

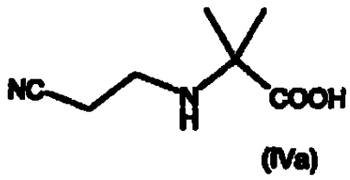
Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas mediante un proceso que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb)

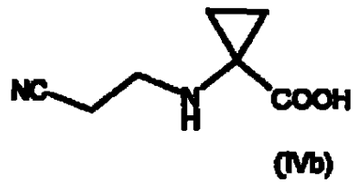




Con acrilonitrilo con el fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (IVa) o (IVb)

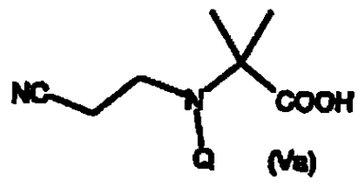


(IVa)

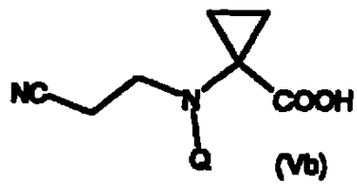


(IVb)

b) proteger el grupo amino del compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) con el fin de obtener el derivado corrspondiente (Va) o (Vb)



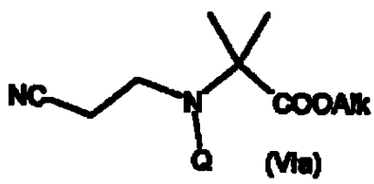
(Va)



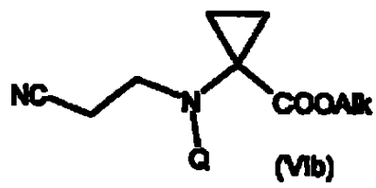
(Vb)

En donde Q es un grupo protector amino adecuado;

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) con un agente alquilatante adecuado con el fin de obtener el derivado de éster correspondiente de fórmula (VIa) o (VIb)



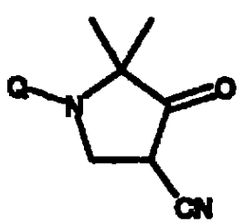
(VIa)



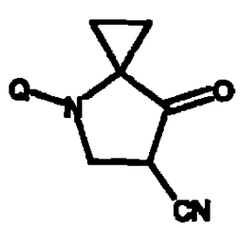
(VIb)

En donde Alk representa un grupo alquilo C_1-C_4 adecuado;

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) con hidruro de sodio (NaH) con el fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (VIIa) o (VIIb)

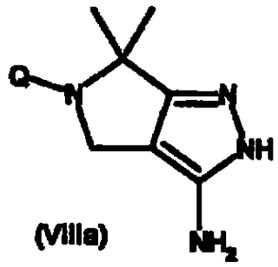


(VIIa)

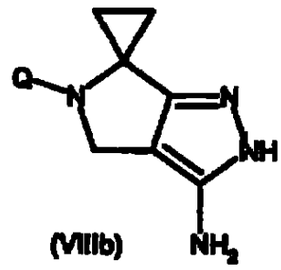


(VIIb)

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) con hidrato de hidrazina con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb)

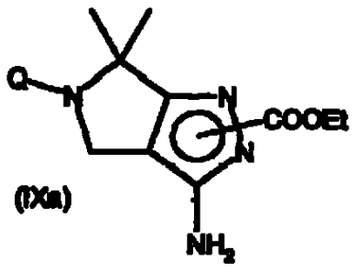


(VIIIa)

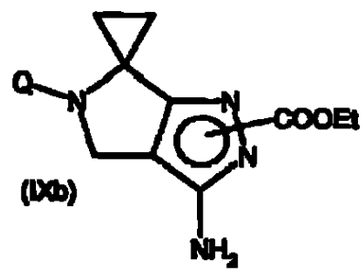


(VIIIb)

f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) con cloroformato de etilo con el fin de obtener el derivado de fórmula (IXa) o (IXb), cada uno en cualquiera de dos formas regioisoméricas



(IXa)



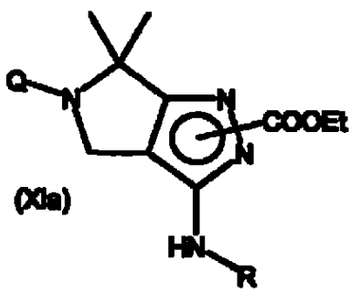
(IXb)

y hacer reaccionar los compuestos de fórmula (IXa) o (IXb) de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (g.1), (g.2) o (g.3).

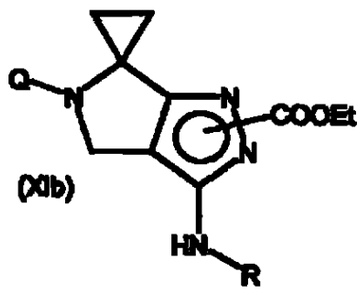
g.1) con un compuesto de fórmula (X)

$$R^a CO\text{-}Z \quad (X)$$

En donde R^a es como se definió anteriormente y Z es un átomo de halógeno, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XIa) o (XIb)



(XIa)



(XIb)

En donde R es un grupo $-COR^a$;

g.2) con un compuesto de fórmula (XII)

$$R^a\text{-}NCO \quad (XII)$$

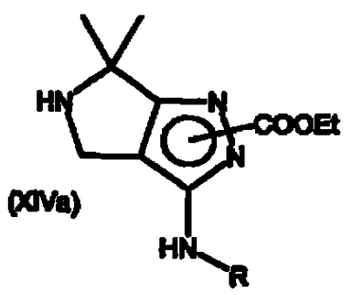
En donde R^a es como se definió anteriormente con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XIa) o (XIb) en donde R es un grupo $-CONHR^a$; o

g.3) con una amina adecuada de fórmula (XIII) en la presencia de trifosgeno o de un cloroformato adecuado

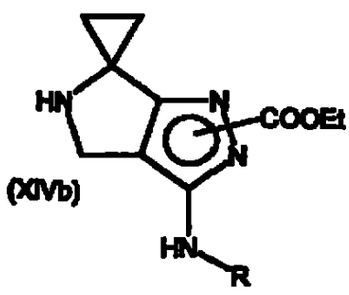
$$HNR^aR^b \quad (XIII)$$

En donde R^a y R^b son como se definió anteriormente, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XIa) o (XIb) en donde R es un grupo $-CONR^aR^b$;

h) desproteger el grupo amino del compuesto de fórmula (XIa) o (XIb) preparado de acuerdo con una cualquiera de las etapas desde (g.1) a (g.3), con el fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (XIVa) o (XIVb)



(XIVa)



(XIVb)

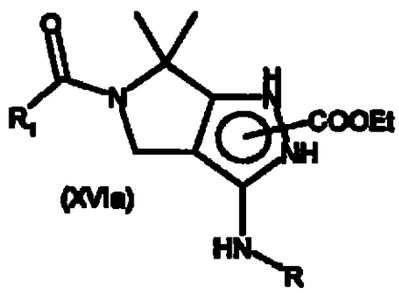
En donde R tiene los significados anteriormente reportados; y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIVa) o (XIVb) de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (i.1), (i.2), (i.3), o (i.4)

i.1) con un derivado de haluro de acilo de fórmula (XV)

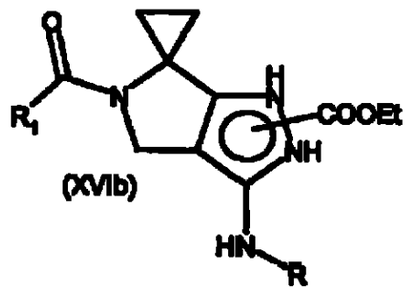
$$R_1\text{-}COZ \quad (XV)$$

En donde R_1 es como se estableció en la fórmula (Ia) o (Ib) bajo los grupos (a), (b), (c), (IIa) con X como un átomo de carbono y (IIb), y Z es un átomo de halógeno, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb)

00180
101



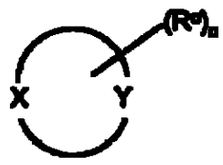
(XVIa)



(XVIb)

En donde R y R_1 son como se definió anteriormente;

i.2) con un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros de fórmula (XVII) o una amina adecuada de fórmula (XVIII), en la presencia de trifosgeno



(XVII)

$HN(R^d)R'^d$ (XVIII)

En donde X es NH y Y, R^c, n, R^d y R'^d tienen los significados reportados anteriormente, con el fin de obtener los compuestos correspondientes de fórmulas (XVIa) o (XVIb) en donde R es como se definió anteriormente y R_1 es un grupo de fórmula (IIa) con X como un átomo de nitrógeno y R, Y, R^c y n como se definió anteriormente, o de fórmula (IIc) en donde R^d y R'^d son como se definió anteriormente;

i.3) con un ácido carboxílico de fórmula (XIX) en la presencia de un agente condensante adecuado

00181
102

R_1-COOH (XIX)

Con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb) en donde R_1 es como se estableció en la fórmula (Ia) o (Ib) bajo los grupos (a), (b), (c) o es un grupo de fórmula (IIa) con X como un átomo de carbono o de fórmula (IIb), y R, Y, R^c y n son como se definió anteriormente;

i.4) con un compuesto de fórmula (XX)

R_1-COZ (XX)

En donde R_1 es un grupo de fórmula (IId) y Z es un átomo de cloro o bromo, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb) en donde R es como se definió anteriormente y R_1 es un grupo de fórmula (IId); y

j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb) preparado de acuerdo con una cualquiera de las etapas desde la (i.1) a (i.4) bajo condiciones básicas, con el fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R y R_1 son como se definió anteriormente; y, opcionalmente,

k) convertirlos en otros compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente, y/o en sales farmacéuticamente aceptables de estos.

El proceso anterior es un proceso análogo que se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica.

De todos los anteriores, es claro para la persona experta en la técnica que si un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), preparado de acuerdo con el proceso anterior, se obtiene como una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros simples de fórmula (Ia) o (Ib), llevados a cabo de acuerdo con técnicas convencionales, están aún dentro del alcance de la presente invención.

De manera similar, la conversión en un compuesto libre (Ia) o (Ib) de una sal correspondiente de éstas, de acuerdo con métodos bien conocidos, están aún dentro del alacance de la invención.

De acuerdo con la etapa (a) del proceso, un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) se hace reaccionar con acrilonitrilo en la presencia de una base adecuada, por ejemplo hidróxido de sodio. La reacción es preferiblemente llevada a cabo en agua a una temperatura que varía desde aproximadamente -10° C a temperatura ambiente de cuarto.

De acuerdo con la etapa (b) del proceso, el grupo amino del compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) es protegido de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo con anhídrido de terc-butoxicarbonilo (Boc_2O) y en la presencia de un solvente

104
001653

adecuado tal como acetonitrilo o diclorometano, con el fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (Va) o (Vb) en donde el grupo protector amino Q representa exactamente el terc-butoxicarbonilo (boc).

De acuerdo con la etapa (c) del proceso, el grupo carboxi del compuesto de fórmula (Va) o (Vb) se convierte en el derivado de alquiléster correspondiente, por ejemplo al operar en la presencia de un haluro de alquilo adecuado, por ejemplo yoduro de metilo.

La reacción es llevada a cabo en la presencia de un solvente adecuado como dimetilformamida y bajo condiciones básicas, por ejemplo al utilizar hidrogencarbonato de sodio o potasio.

De acuerdo con la etapa (d) del proceso, el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) es convertido en el derivado cíclico correspondiente de fórmula (VIIa) o (VIIb) a través de la reacción con hidruro de sodio. La reacción es llevada a cabo en la presencia de un solvente adecuado tal como dioxano o tetrahidrofurano a temperatura de reflujo.

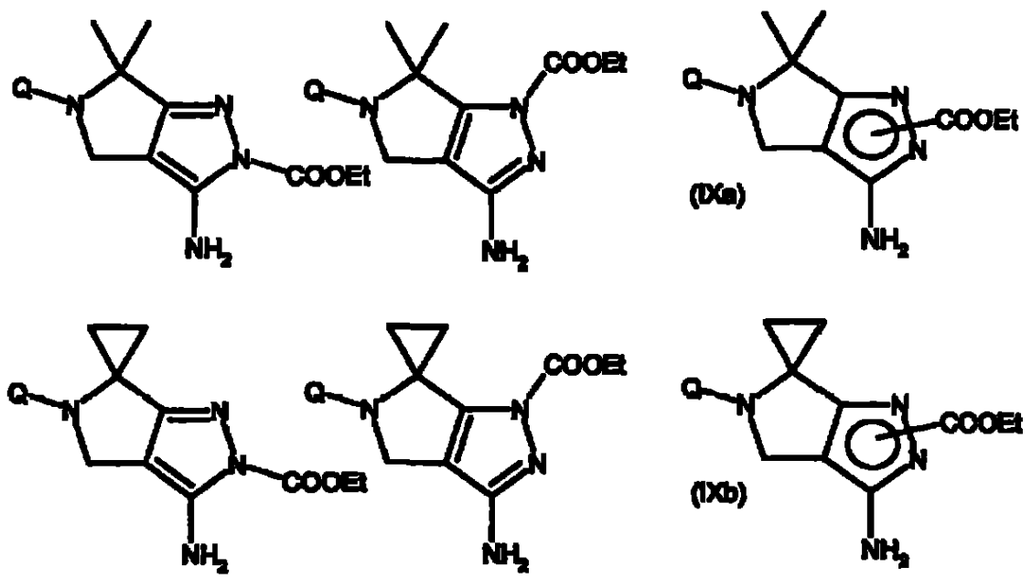
De acuerdo con la etapa (e) del proceso, el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) reacciona con hidrato de hidrazina, preferiblemente con un exceso de hidrazina monohidratada, por ejemplo hasta 10 equivalentes en la presencia de un solvente adecuado tal como hidrocarburos halogenados, alcoholes inferiores o mezclas de estos. La reacción es preferiblemente

00164
105

llevada a cabo en la presencia de etanol, al agregar hidrazina a una solución del compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) y bajo agitación durante un tiempo adecuado, por ejemplo aproximadamente 48 horas, a la temperatura que varía desde aproximadamente 20° C a aproximadamente 70° C. Preferiblemente, la reacción anterior es llevada a cabo en la presencia de ácido acético glacial.

De acuerdo con la etapa (f) del proceso, el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) reacciona con etil cloroformato con el fin de conseguir el correspondiente derivado de fórmula (IXa) o (IXb). La reacción es llevada a cabo de acuerdo con las condiciones operativas bien conocidas, en la presencia de una base adecuada, por ejemplo diisopropiletilamina, y de un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

Claramente, el grupo etoxicarbonilo puede estar unido a uno cualquiera de los átomos de pirazol nitrógeno de ambos compuestos de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) con el fin de originar los siguientes regioisómeros de fórmula (IXa) o (IXb).



A este respecto, cada pareja de regioisómeros de fórmula (IXa) o (IXb) puede ser convenientemente separada de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo bajo condiciones cromatográficas, y cada regioisómero así aislado subsecuentemente obtenido. En la alternativa, la mezcla de reegioisómeros puede ser tratada como tal en las etapas subsecuentes del proceso suministrar ninguna separación.

De hecho, como el grupo etoxicarbonilo que conduce a dos regioisómeros distintos es finalmente removido al final del proceso, es claro para la persona experta que ambas sendas anteriores pueden ser llevadas a cabo para preparar los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) de la invención.

Preferiblemente, sin embargo, el proceso es llevado a cabo al separar primero y aislar los regioisómeros de fórmula (IXa) o (IXb) provenientes de su mezcla, como se reportó en los

00166
167

ejemplos de trabajo, y al hacerlos reaccionar subsecuentemente con los compuestos deseados.

De acuerdo con la etapa (g.1) del proceso, el compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) se hace reaccionar con un derivado adecuado de fórmula (X) en donde Z representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

Típicamente, el compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) es disuelto en un solvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o similar, y una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio o similar es agregada. El compuesto de fórmula (X) es entonces agregado y la mezcla agitada durante un tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas, a una temperatura que varía desde aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C.

Un catalizador adecuado tal como dimetilamino-piridina puede ser opcionalmente utilizado.

De acuerdo con la etapa (g.2) del proceso, el compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) reacciona con un derivado de isocianato de fórmula (XII), al operar sustancialmente como se establece en la etapa (g.1) del proceso, excepto que la base puede no ser requerida.

00161/100

De acuerdo con la etapa (g.3) del proceso, el compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) reacciona con una amina de fórmula (XIII) en la presencia de trifosgeno o de un cloroformato adecuado, por ejemplo 4-nitrofenilcloroformato, con el fin de conseguir el derivado ureido correspondiente. La reacción es llevada a cabo en tetrahidrofurano (THF) o en un hidrocarburo halogenado, preferiblemente diclorometano (DCM), y en la presencia de una amina adecuada tal como diisopropiletilamina o trietilamina a una temperatura que varía desde aproximadamente -70° C a temperatura ambiente de cuarto.

De acuerdo con la etapa (h) del proceso, el grupo amina protegido en la fórmula (XIa) o (XIb) es desprotegido bajo condiciones operativas bien conocidas, por ejejmplo bajo condiciones ácidas en la presencia de ácido trifluoroacético o clorhídrico.

El compuesto de fórmula (XIa) o (XIb) es así suspendido en un solvente adecuado tal como el diclorometano o dioxano, y tratado con una solución concentrada de ácido seleccionada. Alternativamente, lassoluciones comercialmente disponibles de cloruro de hidrógeno gaseoso disuelto en dioxano (4 M de HCl) pueden ser ventajosamente empleados. La mezcla es luego agitada durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas a una temperatura que varía desde aproximadamente 20° C a aproximadamente 40° C.

De acuerdo con una cualquiera de las etapas (i.1), (i.2), (i.3) o (i.4) del proceso, el compuesto de fórmula (XIVa) o (XIVb) es adicionalmente reaccionado con un derivado adecuado con el fin de obtener el correspondiente carboxamido, ureido o derivado de carbamato de fórmula (XVIa) o (XVIb). La etapa (i.1) es llevada a cabo con un haluro de acilo, preferiblemente cloruro, de fórmula (XV) en u solvente adecuado tal como diclorometano y bajo condiciones básicas, por ejemplo en la presencia de una amina adecuada tal como diisopropiletilamina.

La reacción permite obtener derivados de carboxamida de fórmula (XVIa) o (XVIb) en donde R_1 es como se definió en la fórmula (I) bajo los grupos desde (a) a (c), (IIa) con X como un átomo de carbono y (IIb); de lo anterior, es claro para la persona experta que el átomo del grupo R_1 que está directamente ligado a la porción de carbonilo de la fórmula (XVIa) o (XVIb) es un átomo de carbono.

La etapa (i.2) es llevada a cabo con un derivado heterocíclico de fórmula (XVII) o de una amina de fórmula (XVIII), en la presencia de trifosgeno, sustancialmente como se describió bajo la etapa (g.3) del proceso.

A este respecto, la etapa (i.2) permite obtener derivados de ureido de fórmula (XVIa) o (XVIb) en donde R_1 es un grupo de fórmula (IIa) con X como un átomo de nitrógeno o de fórmula

00169
110

(IIc) y en donde Y, R^c, n, R^d y R'^d son como se definió anteriormente.

De manera similar, la condensación de la etapa (i.3) es llevada a cabo con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (XIX), en la presencia de u agente de condensación adecuado tal como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o O-benzotriazolil tetrametilisouronio tetrafluoroborato (TBTU), y al operar de acuerdo con métodos bien conocidos para preparar derivados de carboxamido.

De acuerdo con la etapa (i.4) del proceso, el compuesto de fórmula (XIVa) o (XIVb) se hace reaccionar con un derivado adecuado de fórmula (XX) en donde R_1 es un grupo de fórmula (IId) y R^e es como se estableció en la fórmula (Ia) o (Ib) con el fin de obtener los derivados de carbamato correspondientes de la fórmula (XVIa) o (XVIb).

A este respecto, el compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb) se disuelve en u solvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o similar, y una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio o similar es agregado a éste. El compuesto de fórmula general (XX) es luego agregado y la mezcla agitada durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas, a una temperatura que varía desde aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C. De acuerdo con

una modallidad preferida, un catalizador adecuado tal como dimetilamino piridina puede ser opcionalmente utilizado.

De acuerdo con la etapa (j) del proceso, el compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb) es obtenido en una cualquiera de las etapas desde (i.1) a (i.4) es hecho reaccionar con una base adecuada, por ejemplo trietilamina, y en la presencia de un solvente adecuado tal como metanol o etanol con el fin de obtener el compuesto deseado de fórmula (Ia) o (Ib).

Finalmente, como para la etapa (k) del proceso, estos compuestos finales (Ia) o (Ib) pueden ser opcionalmente convertidos en sales farmacéuticamente aceptables como se reportó anteiormente y al trabajar de acuerdo con métodos convencionales o, altenativamente, puede ser concertido en compuestos adicionales de fórmula (Ia) o (Ib).

Precisamente como un ejemplo no limitante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que llevan una función carboxiéster pueden ser convertidos en una variedad de derivados de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster en carboxamidas, carboxamidas N-sustituidas, carboxamidas N,N-disustituidas, ácidos carboxílicos, y similares.

Las condiciones operativas son aquellas ampliamente conocidas en la técnica y pueden comprender, por ejemplo en la conversión de un grupo carboxiéster en un grupo carboxamida,

la reacción con amonio o xidróxido de amonio en la presencia de un solvente adecuado tal como un alcohol inferior, dimetilformamida o mezclas de éstos; preferiblemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido de amonio en una mezcla de metanol/dimetilformamida, a una temperatura que varía desde aproximadamente 50° C a aproximadamente 100° C.

Las condiciones análogas operativas aplican en la preparación de carboxamidas N-sustituidas o N,N-disustituidas en donde una amina primaria o secundaria adecuada se utiliza en lugar de amonio o hidróxido de amonio.

De manera similar, los grupos carboxiéster pueden ser convertidos en derivados de ácido carboxílico a través de condiciones de hidrólisis básicas o ácidas, ampliamente conocidas en la técnica.

Como un ejemplo adicional, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que llevan una función amino pueden ser fácilmente convertidos en los derivados carboxamido o ureido correspondientes.

De todo lo anterior es claro para la persona experta que de acuerdo con la etapa (k) del proceso cualquier compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) que lleva u grupo funcional que puede ser adicionalemente derivado en otro grupo funcional, al trabajar de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica conduce así a otros compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), tiene que

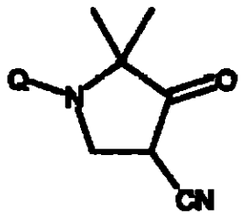
00172
13

pretender estar comprendido dentro del alcance de la presente invención.

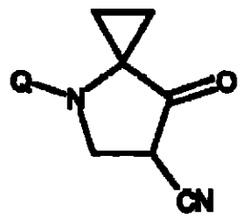
De acuerdo con cualquier variante del proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I), el material de partida y cualquier otro reactivo es conocido o fácilmente preparado de acuerdo con métodos conocidos.

Como un ejemplo, mientras materiales de partida de fórmula (IIIa) o (IIIb) están comercialmente disponibles, los compuestos de fórmula (X), (XII), (XIII), (XV), (XVII), (XVIII), (XIX) y (XX) son conocidos o pueden ser fácilmente preparados de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos intermedios de fórmula (VIIa) o (VIIb) del proceso



(VIIa)



(VIIb)

En donde Q representa un grupo protector de nitrógeno adecuado, por ejemplo terc-butoxicarbonil (boc), son novedosos y, de esta manera, representan un objeto adicional de la invención.

Como apreciará fácilmente, si los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo coon el proceso descrito anteriormente son obtenidos como una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros simples de fórmula (I), de acuerdo con técnicas convencionales, están dentro del alcance de la presente invención. Las técnicas convencionales para resolución de racemato incluye, por ejemplo, cristalización particionada de derivados de sal diastereoisomérica HPLC quiral preparativo.

Además, es claro de lo anterior que un compuesto dado de fórmula (Ia) o (Ib) puede ser preparado iniciando de la mezcla de los regioisómeros de fórmula (IXa) o (IXb) o, alternativamente, de cada uno de los dos regioisómeros mismos.

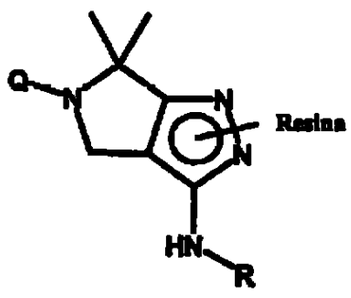
Cuando se preparan compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las variantes del proceso anteriormente mencionado, los grupos funcionales opcionales de los materiales de partida o los intermedios de estos y que pudieran dar origen a reacciones colaterales indeseadas, necesitan ser adecuadamente protegidos de acuerdo con técnicas convencionales. De manera similar, la conversión de este último en compuestos desprotegidos libres puede ser llevada a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

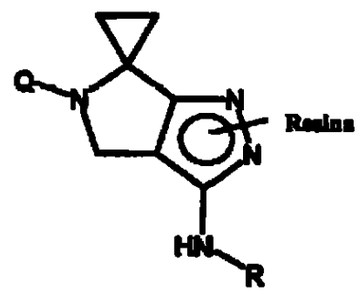
Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención también pueden ser preparados de acuerdo con técnicas químicas combinatorias ampliamente conocidas en el arte, al lograr las

00174
115

reacciones anteriormente mencionadas entre los varios intermedios en una forma serial y al trabajas bajo condiciones de síntesis de fase sólida (SPS).

Como un ejemplo, los compuestos de fórmula (XIa) o (XIb) que son preparados de acuerdo con una cualquiera de las etapas (g.1), (g.2) o (g.3) pueden ser soportados sobre una resina polimérica adecuada. Más particularmente, el grupo etoxicarbonilo en la fórmula (XIa) o (XIb) puede ser removido bajo condiciones básicas, por ejemplo en la presencia de trietilamina o diisopropilamina, y el compuesto resultante anclado a la resina soportante anterior, a través del átomo de nitrógeno de pirazol mismo



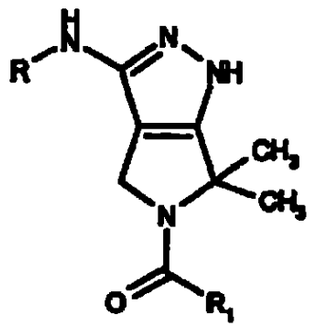


El intermedio soportado así obtenido puede ser entonces reaccionado de acuerdo con la etapa (h) y una cualquiera de las etapas (i.1), (i.2), (i.3) o (i.4) del proceso, con el fin de obtener el compuesto correspondiente de fórmula (Ia) o (Ib) de la invención aún soportado sobre la resina polimérica. El clivage de resina subsecuente, por ejemplo bajo condiciones básicas o ácidas de acuerdo con métodos

conocidos, permite obtener los compuestos deseados de fórmula (Ia) o (Ib).

Claramente, al desarrollar las reacciones anteriores del proceso de una manera serial, esto es al seguir una aproximación combinatoria por ejemplo como se estableció anteriormente, varios compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden ser así preparados y recolectados.

Por lo tanto, es un objeto adicional de la presente invención una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (Ia)



(Ia)

En donde **R** es un grupo $-COR^a$, $-CONHR^a$ o $-CONR^aR^b$ en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o; junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R^a y R^b pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo o un grupo heteroatómico adicional seleccionado entre N, NH, O o S;

001776

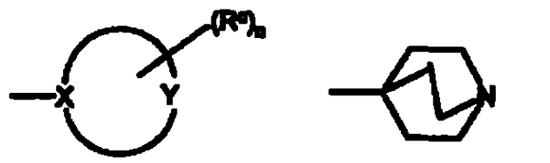
R_1 se selecciona del grupo que consiste de:

a) alquilo C_3-C_4 recto o ramificado;

b) cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o alquil-cicloalquilo en donde la porción cicloalquilo comprende cualquier grupo cicloalquilo C_3-C_6 y en donde la porción alquilo comprende cualquier grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado:

c) 3-metiltienil-2-ilo; 2-tienilo; fenilo; 2,6-difluorofenilo; 4-(aminosulfonil)fenilo; 4-(dimetilaminometil)fenil; 4-(4-metilpiperazinil)metil-fenilo;

d) un grupo de fórmula (IIa) o (IIb):



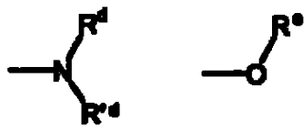
(IIa) (IIb)

en donde, en la fórmula (IIa), el ciclo representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros en donde X, directamente ligado al resto de la molécula, representa un átomo de carbono o nitrógeno; Y es un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre o es un grupo NH, siempre y cuando al menos uno de X y Y sea diferente a un átomo de carbono; R^c es, independientemente uno del otro y en cualquiera de las

0017/1

posiciones libres del anillo heterocíclico de fórmula (IIa), un átomo de halógeno o un grupo hidroxi o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, aminocarbonilo, carboxi, oxo (=O), alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo; y n es 0 o un entero de 1 a 4;

e) un grupo de fórmula (IIc) o (IId):

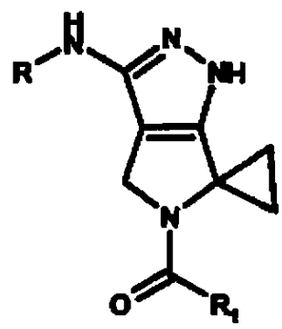


(IIc) (IId)

en donde R^d, R'^d y R^e representan, lo mismo o diferente e independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxi (-OH), aminocarbonilo ($-CONH_2$) o metilaminocarbonilo ($-CONCH_3$); siempre y cuando en la fórmula (Ia), cuando R_1 es un grupo de fórmula (IIc) y uno de R^d o R'^d es un átomo de hidrógeno mientras el otro de R^d o R'^d es etilo o n-butilo, entonces R es diferente de $-COR^a$ con R^a como 3-bromofenilo, benzilo, 4-terc-butilfenilo, 4-terc-butilfenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, ciclopropilo o 2-naftilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

00178
119

De manera similar, es un objeto adicional de la presente invención una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (Ib)



(Ib)

En donde **R** es un grupo $-COR^a$, $-CONHR^a$ o $-CONR^aR^b$ en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o; junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R^a y R^b pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo o un grupo heteroatómico adicional seleccionado entre N, NH, O o S;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de:

a) alquilo C_3-C_4 recto o ramificado;

b) cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o alquil-cicloalquilo en donde la porción cicloalquilo comprende cualquier grupo

00179

cicloalquilo C_3-C_6 y en donde la porción alquilo comprende cualquier grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado:

c) 3-metiltienil-2-ilo; 2-tienilo; fenilo; 2,6-difluorofenilo; 4-(aminosulfonil)fenilo; 4-(dimetilaminometil)fenil; 4-(4-metilpiperazinil)metil-fenilo;

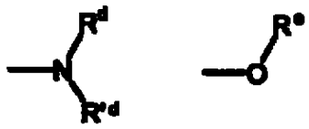
d) un grupo de fórmula (IIa) o (IIb):



(IIa) (IIb)

en donde, en la fórmula (IIa), el ciclo representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros en donde X, directamente ligado al resto de la molécula, representa un átomo de carbono o nitrógeno; Y es un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre o es un grupo NH, siempre y cuando al menos uno de X y Y sea diferente a un átomo de carbono; R^c es, independientemente uno del otro y en una cualquiera de las posiciones libres del anillo heterocíclico de fórmula (IIa), un átomo de halógeno o un grupo hidroxi o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, aminocarbonilo, carboxi, oxo (=O), alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo; y n es 0 o un entero de 1 a 4;

e) un grupo de fórmula (IIc) o (IId):



(IIc) (IId)

en donde R^d, R'^d y R^e representan, lo mismo o diferente e independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxi (-OH), aminocarbonilo ($-CONH_2$) o metilaminocarbonilo ($-CONCH_3$); o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Para una referncia general de las bibliotecas anteriores de compuestos de fórmula (I) ver la sección experimental.

De todo lo anterior, es claro para la persona experta que una vez que una biblioteca de derivados de pirrolo-pirazol es así preparada, por ejemplo consistiendo de unos pocos cientos o aún unos pocos miles de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), la dicha biblioteca puede ser muy ventajosamente utilizada para seleccionar hacia las quinasas dadas como se reportó anteriormente.

Ver, para una referencia general las bibliotecas de compuestos y usos de estos como herramientas para escogencia

en actividades biológicas, J. Med. Chem. 1999, 42, 2373-2382; y Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 223-226.

FARMACOLOGÍA

Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteína quinasa y son por lo tanto útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación no regulada de células tumorales.

En terapia, ellos pueden ser utilizados en el tratamiento de varios tumores, tales como aquellos anteriormente reportados, así como también en el tratamiento de otros desordenes proliferativos de célula tales como soriasis, proliferación de célula lisa vascular asociada con aterosclerosis y restenosis y estenosis post-quirúrgica y en el tatamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La actividad inhibitoria de los inhibidores Cdk/Ciclina putativos y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó a través de un método de ensayo basado en el uso de la tecnología SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

El ensayo consiste de la transferencia de la porción de fosfato etiquetado de radioactividad mediante la quinasa a un sustrato biotinilatado. El producto biotinilatado 33P-etiquetado resultante se le permite unirse a los glóbulos de SPA recubiertos con estreptavidina (capacidad de biotina 130

pmol/mg), y la luz emitida fue medida en un contador de centelleo.

Ensayo de inhibición de la actividad Cdk2/Ciclina A

Reacción de quinasa: 4 µM de sustrato de histona H1 biotinilatado local (Sigma #H-5505), 10 µM de ATP (0,1 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 4,2 ng de complejo de Cdk2/Ciclina A, inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM DTT + 0,2 mg/ml BSA) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de 30 min en incubación a una temperatura de ambiente de cuarto, la reacción se detuvo mediante 100 µl PBS + 32 mM EDTA + 0,1% Triton X-100 + 500 µM de ATP, que contienen 1 mg de glóbulos SPA. Luego un volumen de 110 µl es transferido a un Optiplate.

Después de 20 minutos de incubación para captura de sustrato, 100 µl de CsCl 5M fueron agregados para permitir la estatificación de glóbulos en la parte superior del plato y permitir la permanencia de 4 horas antes del conteo de radioactividad en el instrumento de Top-Count.

Determinación de IC50: los inhibidores fueron ensayados en diferentes concentraciones que varían desde 0,0015 a 10 µM. Los datos experimentales fueron analizados por el programa de

00183

computador GraphPadPrizm utilizando una ecuación logística de cuatro parámetros:

y=fondo+(partesuperior-fondo)/(1+10^((logIC50-x)*pendiente))

donde x es el logaritmo de la concentración de inhibidor, y es la respuesta; y inicia en el fondo y va hacia la parte superior con una forma sigmoide.

Cálculo de Ki:

Método Experimental: la reacción fue llevada a cabo en un amortiguador (10 mM Tris, pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 0,2 mg/ml de BSA, 7,5 mM de DTT) que contiene 3,7 nM de enzima, histona y ATP (proporción constante de ATP frío/etiquetado 1/3000). La reacción fue detenida con EDTA y el sustrato capturado sobre fosfomembrana (Multiscreen con platos de 96 pozos de Millipore). Después de lavado extensivo, los platos de multiescogencia son leídos sobre un contador superior. El control (tiempo cero) para cada concentración de ATP e histona fue medido.

Diseño experimental: las velocidades de reacción son medidas a cuatro diferentes concentraciones de ATP, sustrato (histona) e inhibidor. Una matriz de concentración de 80 puntos se diseño alrededor del ATP respectivo y los valores Km de sustrato, y los valores del inhibidor IC50 (0,3, 1, 3, 9 veces el Km o los valores IC50). Un experimento con curso de tiempo preliminar en la ausencia de inhibidor y a

diferentes concentraciones de ATP y sustrato permitió la selección de un tiempo de punto final simple (10 min) en el rango lineal de la reacción para el experimento de determinación de Ki.

Estimados del parámetro Cinético: los parámetros cinéticos fueron estimados mediante regresión de cuadrados menores no lineales simultáneos utilizando [Eq. 1] (inhibidor competitivo con respecto al ATP, mecanismo aleatorio) utilizando el conjunton de datos completo (80 puntos):

$$v = \frac{Vm \bullet A \bullet B}{\alpha \bullet Ka \bullet Kb + \alpha \bullet Ka \bullet B + \alpha \bullet Kb \bullet A + A \bullet B + \alpha \bullet \frac{Ka}{Ki} \bullet I \bullet (Kb + \frac{B}{\beta})} \qquad \text{[Ec.1]}$$

Donde A= [ATP], B= [Sustrato], I= [inhibidor], Vm= velocidad máxima, Ka, Kb, Ki las constantes de disociación de ATP, sustrato e inhibidor respectivamente. α y β el factor de cooperatividad entre el sustrato y la unión de ATP y el sustrato y la unión de inhibidor respectivamente.

En adición los compuestos seleccinados se han caracterizado sobre un panel de quinasas ser/threo estrictamente relacionadas con el ciclo de la célula (Cdk2/ciclina E, Cdk1/ciclina B1, Cdk5/p25, Cdk4/ciclina D1), y también para especificidad del MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, aurora-2 y Akt.

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdk2/Ciclina E

Reacción de quinasa: 10 µM de sustrato de histona H1 biotinilatado local (Sigma #H-5505), 30 µM de ATP (0,3 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 4 ng de complejo de GST-Cdk2/Ciclina E, inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM DTT + 0,2 mg/ml BSA) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de 60 min en incubación a una temperatura de ambiente de cuarto, la reacción se detuvo mediante 100 µl PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 µM de ATP, que contienen 1 mg de glóbulos de SPA. Luego un volumen de 110 µl es transferido a un Optiplate. Después de 20 minutos de incubación para captura de sustrato, 100 µl de CsCl 5M fueron agregados para permitir la estatificación de glóbulos en la parte superior del plato y permitir la permanencia de 4 horas antes del conteo de radioactividad en el instrumento de Top-Count.

Determinación de IC50: ver arriba

Ensayo de inhibición de la actividad Cdk1/Ciclina B1

Reacción de quinasa: 4 µM de sustrato de histona H1 biotinilatado local (Sigma #H-5505), 20 µM de ATP (0,2 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 3 ng de complejo de Cdk1/Ciclina B,

00196

inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM DTT+ 0,2 mg/ml BSA) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de 20 min en incubación a una temperatura de ambiente de cuarto, la reacción se detuvo mediante 100 µl PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 µM de ATP, que contienen 1 mg de glóbulos de SPA. Luego un volumen de 110 µl es transferido a un Optiplate. Después de 20 minutos de incubación para captura de sustrato, 100 µl de CsCl 5M fueron agregados para permitir la estatificación de glóbulos en la parte superior del plato y permitir la permanencia de 4 horas antes del conteo de radioactividad en el instrumento de Top-Count.

Determinación de IC50: ver arriba

Ensayo de inhibición de la actividad Cdk5/p25

El ensayo de inhibición de actividad de Cdk5/p25 fue desarrollado de acuerdo conl siguiente protocolo.

Reacción de quinasa: 10 µM de sustrato de histona H1 biotinilatado (Sigma #H-5505), 30 µM de ATP (0,3 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 15 ng de complejo de Cdk5/p25, inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM DTT + 0,2 mg/ml BSA) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de 30 min

en incubación a una temperatura de ambiente de cuarto, la reacción se detuvo mediante 100 µl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 µM de ATP, que contienen 1 mg de glóbulos de SPA. Luego un volumen de 100 µl es transferido a un Optiplate. Después de 20 minutos de incubación para captura de sustrato, 100 µl de CsCl 5M fueron agregados para permitir la estatificación de glóbulos en la parte superior del plato y permitir la permanencia de 4 horas antes del conteo de radioactividad en el instrumento de Top-Count.

Determinación de IC50: ver arriba

Ensayo de inhibición de actividad Cdk4/Ciclina D1

Reacción de quinasa: 0,4 uM µM de sustrato de ratón GST-Rb (769-921)(# sc-4112 de Santa Cruz), 10 µM de ATP (0,5 µCi $P^{33}\gamma$-ATP), 100 ng de GST-Cdk4/Ciclina D1 expresada por baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 50 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM de DTT + 0,2 mg/ml de BSA) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de 40 min a 37° C de incubación, la reacción se detuvo mediante 20 µl de EDTA 120 mM.

Captura: 60 µl fueron transferidos de cada pozo a un plato Multiscreen, para permitirle al sustrato unirse al filtro de

fosfocelulosa. Los platos fueron entonces lavados 3 veces con 150 µl/pozo de PBS Ca^{++}/Mg^{++} libre y filtrado mediante un sistema de filtración Multiscreen.

Detección: los filtros se les permitió secarse a 37° C, luego 100 µl/pozo centellante fueron agregados y el fragmento Rb etiquetado ^{33}P se detectó mediante conteo de radioactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50: ver arriba

Ensayo de inhibición de la actividad MAPK

Reacción de quinasa: 10 µM de sustrato MBP biotinilatado local (Sigma #M-1891), 15 µM de ATP (0,15 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 30 ng de GST-MAPK (Upstate Biotechnology # 14-173), inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM de DTT+ 0,2 mg/ml de BSA) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de 30 min en incubación a una temperatura de ambiente de cuarto, la reacción se detuvo mediante 100 µl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 µM de ATP, que contienen 1 mg de glóbulos de SPA. Luego un volumen de 110 µl es transferido a un Optiplate. Después de 20 minutos de incubación para captura de sustrato, 100 µl de CsCl 5M fueron agregados para permitir la estatificación de glóbulos en la parte superior del Optiplate y se les permitió la permanencia

de 4 horas antes del conteo de radioactividad en el instrumento de Top-Count.

Determinación de IC50: ver arriba

Ensayo de inhibición de la actividad PKA

Reacción de quinasa: 10 µM de sustrato de histona H1 biotinilatado local (Sigma #H-5505), 10 µM de ATP (0,2 microM $P^{33}\gamma$-ATP), 0,45 U PKA (Sigma #2645), inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM DTT+ 0,2 mg/ml BSA) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de 90 min en incubación a una temperatura de ambiente de cuarto, la reacción se detuvo mediante 100 µl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 µM de ATP, que contienen 1 mg de glóbulos de SPA. Luego un volumen de 110 µl es transferido a un Optiplate. Después de 20 minutos de incubación para captura de sustrato, 100 µl de CsCl 5M fueron agregados para permitir la estatificación de glóbulos en la parte superior del Optiplate y se les permitió la permanencia de 4 horas antes del conteo de radioactividad en el instrumento de Top-Count.

Determinación de IC50: ver arriba

Ensayo de inhibición de la actividad EGFR

Reacción de quinasa: 10 µM de sustrato MBP biotinilatado local (Sigma #M-1891), 2 µM de ATP (0,04 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 36 ng de GST-EGFR expresado en célula de insecto, inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (Hepes 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 3 mM, 1 mM DTT, 3µM de $NaVO_3$ + 0,2 mg/ml de BSA) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de 20 min en incubación a una temperatura de ambiente de cuarto, la reacción se detuvo mediante 100 µl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 µM de ATP, que contienen 1 mg de glóbulos de SPA. Luego un volumen de 110 µl es transferido a un Optiplate. Después de 20 minutos de incubación para captura de sustrato, 100 µl de CsCl 5M fueron agregados para permitir la estatificación de glóbulos en la parte superior del Optiplate y se les permitió la permanencia de 4 horas antes del conteo de radioactividad en el instrumento de Top-Count.

Determinación de IC50: ver arriba

Ensayo de inhibición de la actividad IGF1-R

El ensayo de inhibición de la actividad IGF1-R se desarrollo de acuerdo conl siguiente protocolo.

00191

Reacción de quinasa: 10 µM de sustrato MBP biotinilatado (Sigma cat. #M-1891), 0-20 µM de inhibidor, 6 µM de ATP, 1 microCi ^{33}P-ATP, y 22,5 ng de GST-IGF1-R (pre-incubado durante 30 minutos a temperatura ambiente de cuarto con 60 µM de ATP frío) en un volumen final de 30 µl de amortiguador (50 mM HEPES pH 7,9, 3 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 3µM de $NaVO_3$) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de incubación durante 35 minutos a una temperatura ambiente de cuarto, la reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de amortiguador PBS que contiene 32 mM de EDTA, 500 µM de ATP, 0,1% de Triton X-100 y 10 mg/ml de estreptavidina recubierta con glóbulos SPA. Después de 20 minutos de incubación, 100 µl de suspensión fueron retirados y transferidos a Optiplates de 96 pozos que contenían 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, los platos fueron leídos durante 2 minutos en un lector de radioactividad Top-Count de Packard.

Ensayo de inhibición de la actividad Aurora-2

Reacción de quinasa: 8 µM de un péptido biotinilatado (4 repeticiones de LRRWSLG), 3 µM de ATP (0,5 µCi $P^{33}\gamma$-ATP), 15 ng de Aurora2, inhibidor en un volumen final de 30 µl de amortiguador (50 mM HEPES pH 7,0, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM DTT, 0,2 mg/ml de BSA, 3 µM de ortovanadato) fueron agregados a cada pozo de un plato de 96 pozos de fondo en U. Después de

30 minutos de incubación a una temperatura ambiente de cuarto, la reacción se detuvo y el péptido biotinilatado capturado al agregar 100 µl de suspensión de glóbulo.

Estratificación: 100 µl de $CsCl_2$ 5M fueron agregados a cada pozo y se les permitió permanecer 4 horas antes de que la radioactividad fuera contada en el instrumento Top-Count.

Determinación IC50: ver arriba

Ensayo de inhibición de la actividad Cdc7/dbf4

El ensayo de inhibición de actividad Cdc7/dbf4 fue desarrollado de acuerdo con el siguiente protocolo.

El sustrato de Biotina-MCM2 es trans-fosforilada en el complejo Cdc7/dbf4 en la presencia de ATP trazado con γ^{33}-ATP. El sustrato de Biotina-MCM2 fosforilado es entonces capturado por glóbulos SPA recubiertos con estreptavidina y la extensión de la fosforilación evaluada por conteo β.

El ensayo de inhibición de actividad Cdc7/dbf4 fue desarrollado en platos de 96 pozos de acuerdo conl siguiente protocolo.

A cada pozo del plato le fueron agregados:

- 10 µl de sustrato (MCM2 biotinilatado, 6 µM de concentración final)
- 10 µl de enzima (Cdc7/Dbf4, 12,5 nM de concentración final)
- 10 µl de compuesto de ensayo (12 concentraciones de incremento en el rango de nM a µM para generar una curva de respuesta de dosis)
- 10 µl de una mezcla de ATP frío (10 µM de concentración final) y ATP radioactivo (proporción molar 1/2500 con ATP frío) fue entonces utilizado para iniciar la reacción que se le permitió tener lugar a 37° C.

El sustrato, la enzima y el ATP fueron diluidos en 50 mM de HEPES pH 7,9 que contenía 15 mM de $MgCl_2$, 2 mMde DTT, 3 µM de $NaVO_3$, 2 mM de glicerofosfato y 0,2 mg/ml de BSA. El solvente para compuestos de ensayo también contenía 10% de DMSO.

Después de la incubación durante 20 minutos, la reacción se detuvo al agregar a cada pozo 100 µl de PBS pH 7,4 que contenía 50 mM de EDTA, 1 mM de ATP frío, 0,1% de Triton X100 y 10 mg/ml de glóbulos de SPA recubiertos con estreptavidina.

Después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente de cuarto para permitirle a los glóbulos de MCM2-estreptavidina biotinilatada que ocurriera la interacción, los glóbulos fueron atrapados en un plato con filtro de 96 pozos

00194
135

(Unifilter^{R} GF/B^{TM}) utilizando un Cosechador de Célula Packard (Filtermate), lavados con agua destilada y luego contados utilizando un Top-Count (Packard).

Los conteos fueron sustraidos en blanco y luego los datos experimentales (cada punto en triplicado) fueron aanalizados para determinación IC50 utilizando un análisis de regresión no lineal (Sigma Plot).

Dados los ensayos de inhibición anteriores, los compuestos de fórmula (I) de la invención resultaron poseer una actividad inhibitoria Cdk notable. Ver, como un ejemplo, los siguientes datos experimentales (IC_{50}) de dos compuestos representativos de la invención de fórmula (Ia) y (Ib) siendo ensayados contra Cdk2/Ciclina A:

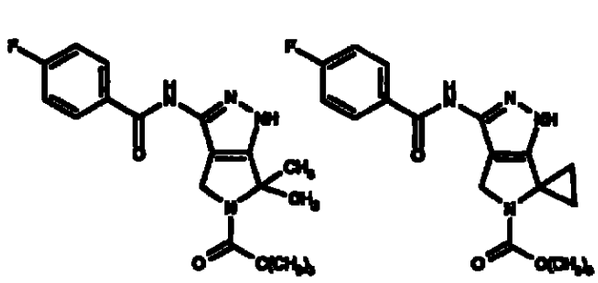
Compuesto 1: N-[5-(2,2-dimetilpropanoil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida (IC_{50} 0,030 μM); y

Compuesto 2: N-[5-(2,2-dimetilpropanoil)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropano-3-il]-4-fluorobenzamida (IC_{50} 0,025 μM).

Sorprendentemente, la dicha actividad inhibitoria resultó ser marcadamente superior a aquella de un compuesto muy cercano de la técnica anterior WO 02/12242, aquí denominado como

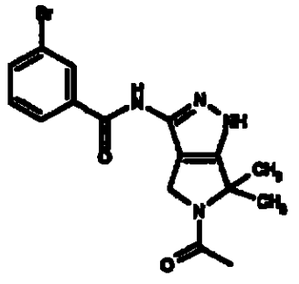
compuesto de Referencia (ver compuesto 1143, final de la página 76; y ejemplo 19, compuesto que cubre las páginas 242-3 de la WO 02/12242), utilizado por razones comparativas y ensayadocontra Cdk2/Ciclina A, como se reportó anteriormente:

Compuesto de referencia: N-[5-acetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-(3-bromo)benzamida (IC_{50} 1,7 μM)



Compuesto 1

Compuesto 2



Compuesto de Referencia

Hasta ahora, los compuestos novedosos de la invención son dotados con una actividad inhibitoria Cdk significativamente mayor que aquella de los compuestos de la técnica anterior estructuralmente más cercanos de la WO 02/12242 y así son particularmente ventajosas, en terapia, contra desordenes proliferativos asociados con una actividad de quinasa dependiente del ciclo de la célula.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados como agentes simples o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticancerígenos conocidos tales como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en

00196

combinación con agentes citotóxicos o citostáticos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilatantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferon, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo inhibidores de COX-2), inhibidores de matrixmetaloproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la senda de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo de la célula, otros inhibidores cdks, agentes de unión de tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.

Si se formulan como una dosis fija, tal combinación de productos emplea los compuestos de esta invención dentro de un rango de dosis descrito adelante y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del rango de dosis aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser utilizados secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a humanos, pueden ser administrados por medio de las rutas

usuales en el nivel de dosis dependiente de la edad, peso, condiciones del paciente y la ruta de administración.

Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar desde aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, desde 1 a 5 veces diariamente. Los compuestos de la invención pueden ser administrados en una variedad de formas de dosis, por ejemplo, oralmente en la forma de tabletas, cápsulas, azúcar o tabletas recubiertas de película, soluciones o suspensiones líquidas; rectalmente en la forma de supositorio; parenteralmente, por ejemplo, intramuscularmente, o a través de 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 de estos en asocio con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede se un portador o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención son usualmente preparados siguiendo los métodos convencionales y son administrados en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de papa; lubricantes, por ejemplo,

sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o glicoles de polietileno; agentes ligantes, por ejemplo, almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de sodio; mezclas efervescentes; tintes; endulzantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser elaboradas de una manera conocida, por ejemplo, por medio de mezclar, granular, hacer tabletas, recubrir con azúcar, o procesos de recubrimiento de película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, por ejemplo, melasas, emulsiones y suspensiones. Como un ejemplo, las melasas pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o polivinil alcohol. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, etil oleato,

glicoles, por ejemplo, propilen glicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiOones pueden contener, como un portador, agua estéril o preferiblemente ellas pueden estar en la forma de soluciones estériles, acuosas, isotónicas, salinas o ellas pueden contener propilen glicol como un portador.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilen glicol o el tensoactivo de éster de ácido graso polioxietilen sorbitan o lecitina.

Con el propósito de ilustrar mejor la presente invención, sin poseer ninguna limitación a ésta, son dados los siguientes ejemplos.

Métodos generales

Antes de tomar en consideración la preparación sintética de los compuestos específicos de la fórmula (I) de la invención, por ejemplo como se reportó en los ejemplos siguientes, se le debe dar atención al hecho de que algunos compuestos que son aqui listados se indican de acuerdo con su nombre químico mientras que otros, la mayoría de ellos, han sido convenientemente y ambiguamente identificados a través de un sistema de codificación, junto con sus datos ^{1}H-RMN (ver las

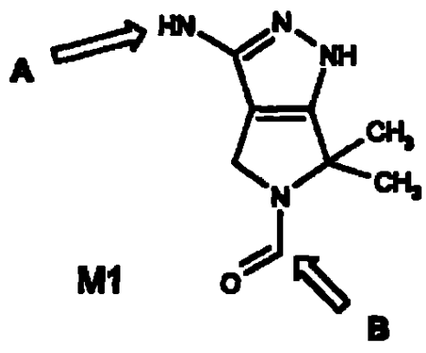
tablas siguientes III, IV y V) y los datos HPLC/Masa (ver tabla siguiente VI).

Cada código, en particular, identifica un compuesto específico simple de fórmula (Ia) o (Ib) y consiste de tres unidades A-M-B.

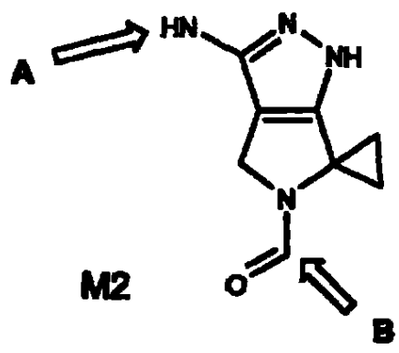
A representa cualquier sustituyente R [ver fórmula (Ia) o (Ib)] y está unido al resto de la molécula a través de un grupo -NH-; cada grupo A específico es representado y consecutivamente numerado en la siguiente tabla I.

De manera similar, B representa cualquier sustituyente R_1 [ver fórmula (Ia) o (Ib)] y está unido al resto de la molécula a través del grupo carbonilo (CO); cada grupo B específico está representado y consecutivamente numerado en la tabla siguiente II.

M se refiere al núcleo central de la porción divalente que está sustituida por los grupos A y B; en particular, M puede variar desde M1 o M2 de acuerdo con las fórmulas de adelante, cada uno identificando el núcleo central de un compuesto que tiene la fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente:



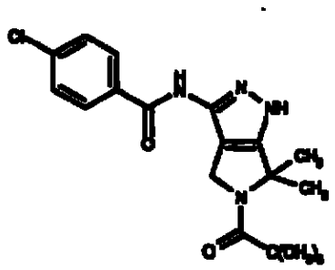
M1



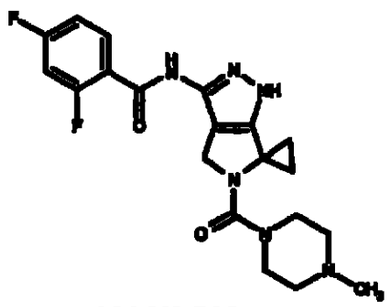
M2

Para facilidad de referencia, todos los grupos A y B de las tablas I y II han sido identificados con la fórmula química adecuada indicando también el punto de unión con el resto de la molécula M.

Por lo tanto, solo como ejemplo, el compuesto A06-M1-B01 de la tabla III representa el compuesto de fórmula (Ia) que tiene el núcleo central M1, estando sustituido por el grupo A06 y el grupo B01, en las posiciones indicadas por las flechas; de manera similar, el compuesto A04-M2-B08 de la tabla V representa el compuesto de fórmula (Ib) que tiene el núcleo central M2, estando sustituido por el grupo A04 y por el grupo B08, en las posiciones indicadas por las flechas:

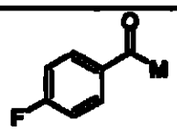
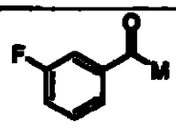
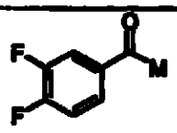
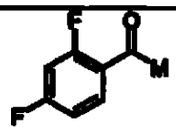
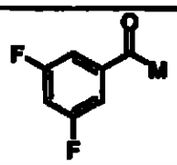
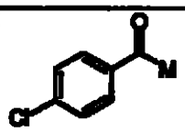
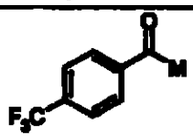
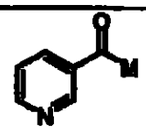
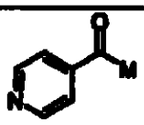
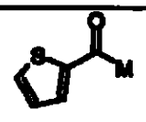


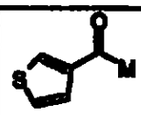
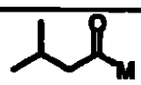
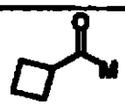
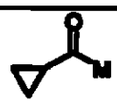
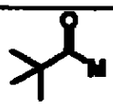
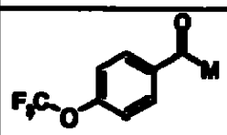
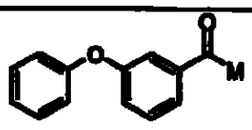
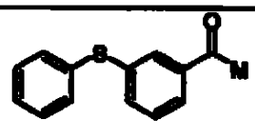
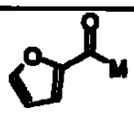
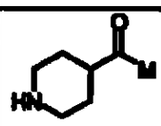
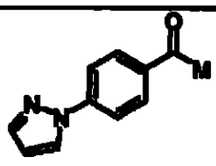
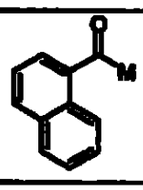
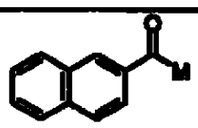
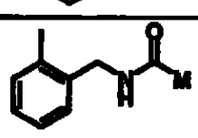
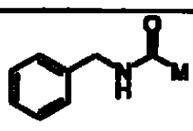
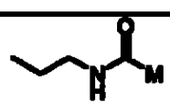
A06-M1-B01



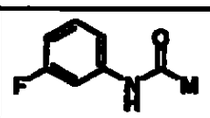
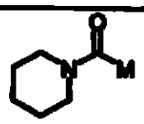
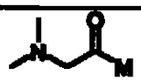
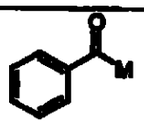
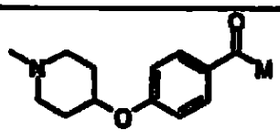
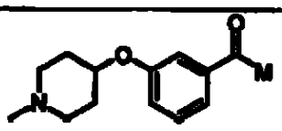
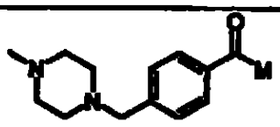
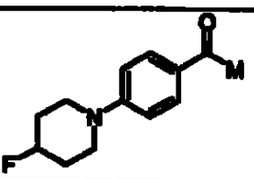
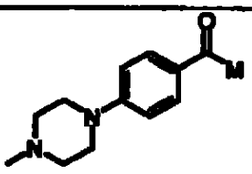
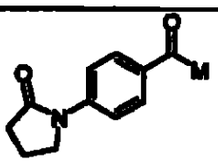
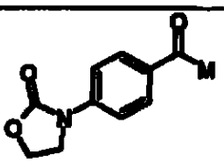
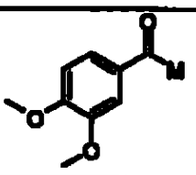
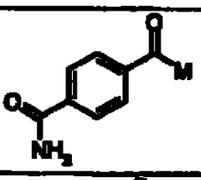
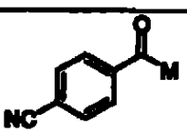
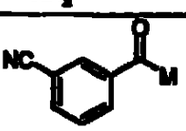
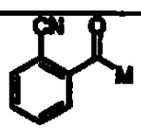
A04-M2-B06

Tabla I

A01		A02	
A03		A04	
A05		A06	
A07		A08	
A09		A10	

A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	

00204/145

A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	
A35		A36	
A37		A38	
A39		A40	
A41		A42	

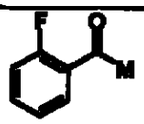
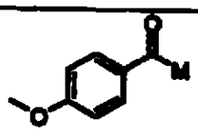
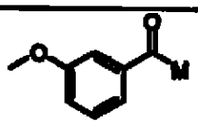
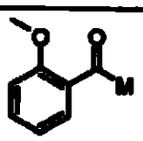
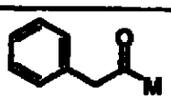
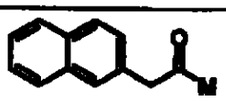
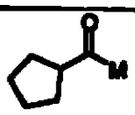
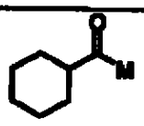
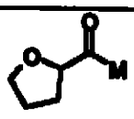
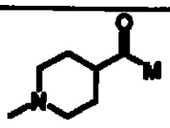
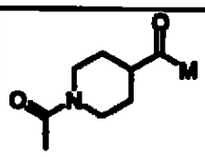
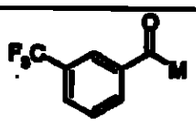
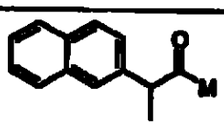
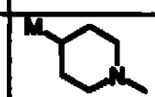
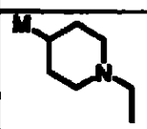
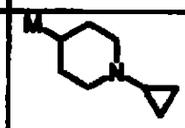
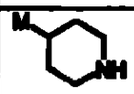
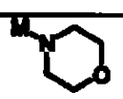
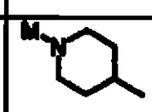
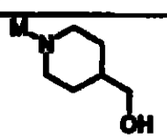
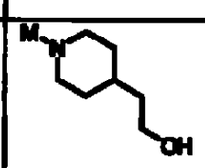
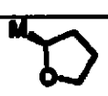
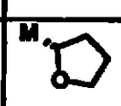
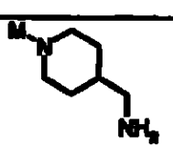
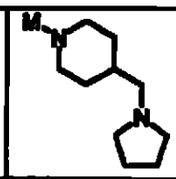
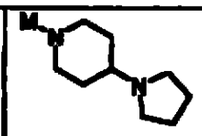
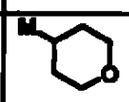
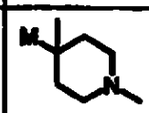
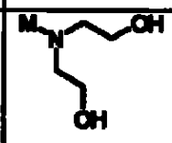
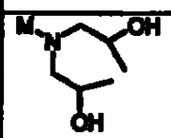
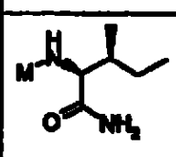
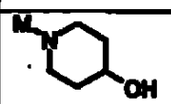
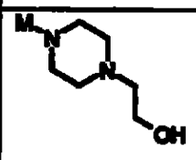
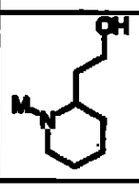
A43		A44	
A45		A46	
A47		A48	
A49		A50	
A51		A52	
A53		A54	
A55			

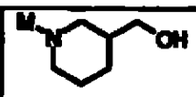
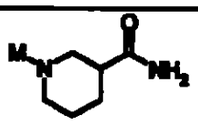
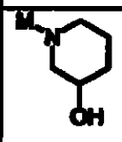
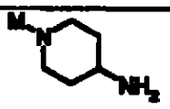
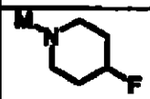
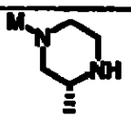
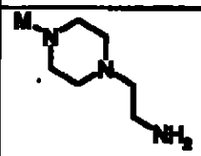
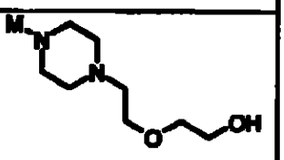
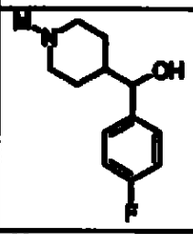
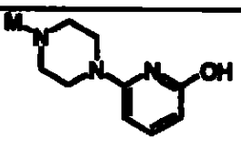
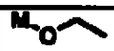
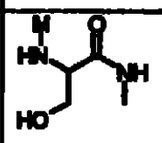
Tabla II

B01		B02	
B03		B04	
B05		B06	
B07		B08	
B09		B10	
B11		B12	
B13		B14	
B15		B16	

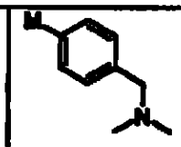
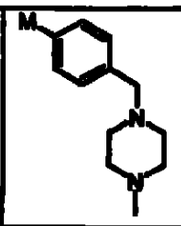
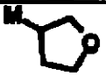
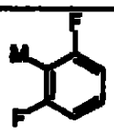
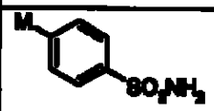
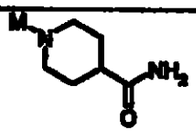
00207
1480

B17		B18	
B19		B20	
B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	
B29		B30	
B31		B32	

002118
149

B33		B34	
B35		B36	
B37		B38	
B39		B40	
B41		B42	
B43		B44	
B45		B46	

00219
150

B47		B48	
B49		B50	
B51		B52	
B53		B54	
B55			

Ejemplo 1

N-(2-cianoetil)-2-metilalanina

50 g (0,48 mol) de 2-metilalanina fueron agregados a una solución enfriada (agua/hielo) de NaOH (19,6 g) en agua (100 ml). Una vez la solución se ha vuelto clara, 34 ml (0,50 mol) de acrilonitrilo fueron dejados en enfriamiento. La mezcla se dejó toda la noche. Depués de 18 horas, 28 ml de ácido acético fueron agregados sobre enfriamiento (agua/hielo); un

precipitado sólido blanco, 200 ml de etanol al 95% fueron dejados caer en un frasco, continuando la agitación durante 1 hora, luego la mezcla se le permitió permanecer en un refrigerador durante 2-3 horas. Después de la filtración, el sólido fue recolectado y secado en un horno a 80° C. Los filtrados fueron evaporados y tomados con etanol (160 ml). Al enfriamiento se obtuvo una cantidad adicional de producto, que fue filtrada y secada. 72 g del compuesto del título fueron obtenidos de la primera filtración. Rendimiento total: 95%.

ESI MS: m/z 157 (MH+); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,47 (s, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,18 (s, 6H).

Al trabajar de una manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

Ácido 1-[(2-Cianoetil)amino]ciclopropanocarboxílico

EI MS: m/z 154 (M), 136 (M-H_2O), 114 (M-CH2CN), 68 (100%, ciclopr=C=O); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,47 (s, 1H), 2,86 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,48 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,09 (dd, 2H, J = 6,9 Hz, J = 4. 1 Hz), 0,86 (dd, 2H, J = 6,9 Hz, J = 4,1 Hz).

00211
162

Ejemplo 2

N-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-cianoetil)-2-metilalanina

44,5 g (0,285 mol) de N-(2-cianoetil)-2-metilalanina y 51,7 g de hidróxido de tetrametilamonio pentahidratado fueron disueltos en acetonitrilo (2 l) a 40° C y cuando se obtuvo una solución clara, 112 g de Boc_2O fueron agregados. La mezcla se dejó durante 24 horas a 40° C. El día después, se agregaron 20 g de Boc_2O adicionales mientras que se mantuvo la temperatura de 40° C. Cada 8-12 horas 20 g de Boc_2O fueron agregados hasta un total de 192 g. Después de 4 días el solvente se evaporó, el residuo se tomó con agua (1000 ml) y se lavó dos veces con etil éter (500 ml). La fracción acuosa fue llevada a un pH 3-4 con ácido cítrico y extraida con acetato de etilo, lavada con agua (200 ml) y concentrada. 52 g del compuesto del título fueron obtenidos (rendimiento: 72%).

ESI MS: m/z 274 (M+NH4);

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,52 (t, 2H, J = 6,8 Hz)), 2,68 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,18-1,38 (m, 15H).

Al trabajar de una manera análoga el siguiente compuesto se preparó:

Ácido 1-[(terc-Butoxicarbonil)(2-cianoetil)amino] ciclopropanocarboxílico

00216
153

ESI MS: m/z 272 (M+NH4), 255 (MH+); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,55 (bs, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 0,97-1,63 (m, 13H).

Ejemplo 3

Metil N-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-cianoetil)-2-metilalaninato

62 g (0,23 mol) de N-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-cianoetil)-2-metilalanina fueron disueltos en 350 ml de DMF y se agregaron 50 g de $KHCO_3$. Pocos minutos después, 30 ml de yoduro de metilo (MeI) fueron dejados caer y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente de cuarto durante 6 horas. Luego fueron agregados 15 ml adicionales de MeI. La mezcla fue dejada a temperatura ambiente de cuarto durante toda la noche. Después de la dilución con 1,5 l de agua, la solución fue extraída con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas fueron lavadas con una pequeña cantidad de agua, secadas sobre sulfato de sodio, evaporadas y secadas en la bomba mecánica. 60,5 g (97%) de metil N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-(2-cianoetil)-2-metilalaninato fueron así obtenidos.

ESI MS: m/z 288 (M+NH4);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,55 (m, 5H), 2,70 (t, 2H, J = 6,7 Hz)), 1,40 (s, 6H), 1,36 (s, 9H).

00213
184

Al trabajar de una manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

Metil 1-[(terc-butoxicarbonil)(2-cianoetil)amino] ciclopropanocarboxilato

ESI MS: m/z 286 (M+NH4);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,61 (s, 3H), 3,42 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,71 (m, 2H), 1,07-1,62 (m, 13H).

Ejemplo 4

terc-Butil 4-ciano-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato

45 g de metil N-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-cianoetil)-2-metilalaninato fueron disueltos en dioxano (240 ml) bajo nitrógeno y 7,9 g de hidruro de sodio fueron agregados. La mezcla fue refluida durante 6 horas (120° C de temperatura interna), y luego dejados permanecer durante toda la noche a temperatura ambiente de cuarto (TLC: CH_2Cl_2/EtOH 90/10). El solvente fue evaporado, se agregó agua (1000 ml) y la mezcla fue llevada a un pH 3-4 con ácido cítrico. La capa acuosa fue extraida 4 veces con acetato de etilo, los extractos lavados con una cantidad limitada de agua y evaporados. Entonces el residuo fue tomado con hexano, evaporado y cristalizado de hexano. 33,1 g de terc-butil 4-ciano-3-hidroxi-2,2-dimetil-

2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato fueron así obtenidos (rendimiento: 85%).

ESI MS: m/z 237 (M-H-);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,06-4,10 (2s, 2H, conformadores), 1,48 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

Al trabajar de una manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

Terc-Butil 6-ciano-7-oxo-4-azaspiro[2,4]heptano-4-carboxilato

ESI MS: m/z 235 (M-H-);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,63 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 4,24 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 3,74 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 1,67-2,16 (m, 2H), 1,34-1,41 (s, 9H), 0,93-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 5

terc-Butil 3-amino-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato

32 g de terc-Butil 4-ciano-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (0,134 mol) fueron agregados a 430 ml de etanol absoluto. A esta solución, 9 ml (0,18 mol) de hidrato de hidrazina fueron agregados, seguidos por 12 ml de AcOH glacial (1,5 Eq.); la mezcla se agitó a 60° C durante 48

horas, el etanol se removió, el residuo se tomó con 400 ml de solución de hidrogencarbonato de sodio, y se extrajo varias veces con acetato de etilo hasta el total de la extracción del producto deseado. Las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas. Después de purificación mediante cromatografía de destello (eluente: $CHCl_3$/EtOH 97/3) y trituración con una mezcla de hexano/etil acetato 9/1, fueron obtenidos 25 g del compuesto del título. Rendimiento total 30,5 g (rendimiento: 88%).

ESI MS: m/z 253 (MH+);

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,06-4,10 (2s, 2H, conformadores), 1,48 (2s, 6H, conformadores), 1,47 (2s, 9H, conformadores).

Al trabajar de una manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

terc-Butil-3-amino-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropano-5(4H)-carboxilato

ESI MS: m/z 251 (MH+);

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,12 (bs, 1H), 5,13 (bs, 2H), 4,16-4,33 (m, 2H), 1,57-1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,65-0,83 (m, 2H).

157
00216

Ejemplo 6

5-*terc*-Butil 2-etil 3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato y 5-*terc*-butil 1-etil 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato

15 g de terc-Butil 3-amino-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato (59,4 mmol) fueron disueltos en THF anhidro (150 ml) y tratados, a 0° C bajo atmósfera de Ar, primero con N,N-diisopropiletilamina (50 ml) y luego con $ClCO_2Et$ (4,65 ml, 1 eq.) gota a gota. 90 minutos más tarde, el solvente fue diluido con EtOAc (1 l), lavado con agua y luego con agua salobre, secado sobre sulfato de sodio y evaporado. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de destello (hexano/EtOAc 2/8) para lograr 7,3 g de 5-*terc*-butil 2-etil 3-amino-6,6-dimetilpirrol[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato como el compuesto principal con 38% de rendimiento, junto con 5,7 g de 5-*terc*-butil 1-etil 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato con rendimiento del 30%.

5-*terc*-Butil 2-etil 3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato

ESI MS: m/z 325 (MH+);

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,35 (q, 2H), 4,10 (2s, 2H, conformadores), 1,50-1,51 (m, 6H), 1,41-1,43 (2s, 9H, conformadores), 1,29 (t, 3H).

5-terc-Butil 1-etil 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato

ESI MS: m/z 325 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,28 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,09-4,14 (2s, 2H, conformadores), 1,66-1,67 (m, 6H), 1,41-1,44 (2s, 9H, conformadores), 1,27 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Al trabajar de una manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

5-terc-Butil 2-etil 3-amino-pirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropano-2,5(4H,6H)-dicarboxilato

ESI MS: m/z 323 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,30 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,27 (bs, 2H), 1,65-2,01 (m, 2H), 1,38 (s, 9H) 1,27 (t, 3H, J= 7,1 Hz), 0,82-0,96 (m, 2H).

5-terc-Butil 1-etil 3-amino-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropano-1,5-dicarboxilato

ESI MS: m/z 323 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,26 (bs, 2H), 4,21 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,36-1,97 (m, 13H), 1,23 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

00218
159

Ejemplo 7

5-*terc*-Butil 1-etil 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidro pirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato

5-*terc*-Butil 1-etil 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato (2,0 g, 6,16 mmol) fueron disueltos en THF (40 ml), tratados primero con N,N-diisopropiletilamina (5,4 ml, 30,80 mmol) y luego, a 0° C, con cloruro de 4-fluorobenzoilo (800 µl, 6,77 mmol) disueltos en THF (8 ml) gota a gota. La mezcla de reación fue agitada a temperatura ambiente de cuarto durante 5 horas, concentrada y disuelta en DCM, lavada con solución acuosa de hidrogen carbonato de sodio saturado y con agua salobre. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, evaporada y purificada mediante cromatografía de destello (eluente: hexano/EtOAc 80/20) para lograr 2,5 g del compuesto del título con rendimiento del 90%.

ESI MS: m/z 447 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,47 (s, 1H), 8,04-8,17 (m, 2H), 7,25-7,37 (m, 2H), 4,44-4,47 (2s, 2H, conformadores), 4,43 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,73-1,75 (2s, 6H, conformadores), 1,43-1,46 (2s, 9H, conformadores), 1,33 (t, 3H, J=7,1 Hz).

Al trabajar de una manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

5-terc-Butil 2-etil 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato

ESI MS: m/z 447 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,78 (s, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 4,51-4,49 (2s, 2H, conformadores), 4,43 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,59-1,60 (2s, 6H), 1,43-1,46 (2s, 9H, conformadores), 1,34 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

5-terc-Butil 2-etil 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-pirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropano-2,5(4H,6H)-dicarboxilato

ESI MS: m/z 445 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,81 (s, 1H), 7,95-8,06 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 2H), 4,67 (bs, 2H), 4,41 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,80-2,10 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,93-1,06 (m, 2H).

Ejemplo 8

5-terc-Butil 1-etil 3-({[(3-fluorofenil)amino]carbonil}amino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato

5-*terc*-Butil 1-etil 3-amino-6, 6-dimetil-4,6-dihidropirrolo [3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato (3,0 g, 9,24 mmol) fueron disueltos en THF (50 ml), tratados a temperatura ambiente de cuarto con 3-fluorofenil-isocianato (1,4 g, 10,21 mmol, 1,1 eq) y agitado durante toda la noche. Al siguiente día la mezcla de reacción fue evaporada, tomada con DCM y lavada con agua salobre. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, y evaporada hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía de destello (CH_2Cl_2/MeOH 90/10) logró 3,05 g (rendimiento 71%) del compuesto del título.

ESI MS: m/z 462 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,74 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,43 (m, 4H), 1,76 (2s, 6H), 1,48 (2s, 9H, conformadores), 1,36 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 9

5-*terc*-Butil 1-etil 3-[(piperidina-1-carbonil)-amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidro pirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato

A una solución de trifosgeno (550 mg, 1,85 mmol, 0,4 eq) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó, a 40° C, una solución de 5-*terc*-butil 1-etil 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo [3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato (1,5 g, 4,62 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,8 ml, 2,2 eq). Después de 3 horas, una solución de piperidina (690

00221/162

gel, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml, 1,5 eq) en tetrahidrofurano (25 ml) fueron agregados. La reacción se le permitió alcanzar temperatura ambiente en 2 horas (TLC: EtOAc/hexano 90/10). Después de evaporación del solvente el sólido se disolvió en DCM y la solución se lavó con agua salobre, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido fue purificado mediante cromatografía de destello (eluente: EtOAc/hexano 50/50). El sólido fue tratado con diisopropiléter y filtrado para lograr 1,45 g del compuesto del título con rendimiento de 72%.

ESI MS: m/z 436 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,36 (s, 1H), 4,46 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 1,76 (2s, 6H), 1,54 (m, 6H), 1,44 (2s, 9H, conformadores), 1,36 (t, 3H, J= 7,1 Hz).

Ejemplo 10

Clorhidrato de etil 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato

5-*terc*-Butil 1-etil 3-[(2-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilat (2,5 g, 5,59 mmol) fueron disueltos en dioxano (50 ml) y tratados con HCl 4M en dioxano (28 ml, 20 eq). Después de 2 horas a 40° C (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10) la mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con dietil éter, se filtró para lograr el

compuesto del título (2,09 g) como un sólido con 98% de rendimiento.

ESI MS: m/z 347 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,28 (s, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,92 (s, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,33 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Al trabajar de manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Clorhidrato de etil 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato

ESI MS: m/z 347 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,92 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,69 (s, 6H), 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Clorhidrato de etil 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropano-2(4H)-carboxilato

ESI MS: m/z 345 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (bs, 1H), 10,00 (bs, 2H), 7,93-8,04 (m, 2H), 7,39-7,53 (m, 2H), 4,69 (bs, 2H), 4,41 (q,

00223 104

2H, J = 7,1 Hz), 1,68 (dd, 2H, J = 8,6 Hz, J = 6,1 Hz), 1,41 (dd, 2H, J = 8,6 Hz, J = 6,1 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 11

Etil 5-(2,2-dimetilpropanoil)-3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato

Clorhidrato de etil 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato (2,0 g, 5,77 mmol) en diclorometano (70 ml) fueron tratados, a 0° C, con N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,2 mmol, 1,6 eq) y con cloruro de pivaloilo (780 µL, 6,3 mmol, 1,1 eq). Gradualmente, la reacción fue llevada a temperatura ambiente de cuerto y agitada durante toda la noche (TLC: CH_2Cl_2/EtOAc 90/10). La solución fue lavada con solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturado y agua salobre. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, evaporada y purificada mediante cromatografía de destello (eluent: CH_2Cl_2/EtOAc 90/10) para lograr 2,03 g del compuesto del título en 82% de rendimiento.

ESI MS: m/z 431 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 7,23-7,37 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,42 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,80 (s, 6H), 1,33 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,22 (s, 9H).

Al trabajar de manera análoga se preparó el siguiente compuesto:

Etil 5-(2,2-dimetilpropanoil)-3-[(4-fluorobenzoil)amino]-5,6-dihidro pirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropano-2(4H)-carboxilato

ESI MS: m/z 429 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,81 (bs, 1H), 7,96-8,04 (m, 2H), 7.38-7,48 (m, 2H), 5,10 (bs, 2H), 4,42 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,33 (dd, 2H, J = 6,8 Hz, J = 4,2 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,22 (s, 9H), 0,90 (dd, 2H, J = 6,8 Hz, J = 4,2 Hz).

Ejemplo 12

N-[5-(2,2-dimetilpropanoil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida

Se disolvió etil 5-(2,2-dimetilpropanoil)-3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato (2,0 g, 4,64 mmol) en metanol (60 ml), tratado con TEA (6,45 ml, 46,4 mmol, 10 eq) y agitado durante toda la noche a temperatura ambiente de cuarto. (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5). Después de evaporación, el sólido fue tratado con dietiléter/hexano y filtrado para lograr 1,43 g del compuesto del título con rendimiento de 86%.

ESI MS: m/z 359 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,41 (bs, 1H), 10,91 (bs, 1H), 7,98-8,11 (m, 2H), 7,20-7,44 (m, 2H), 4,66-4,92 (bs, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,21 (s, 9H).

Al trabajar de manera análoga fueron preparados los siguientes compuestos:

N-[5-(2,2-dimetilpropanoil)-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropan-3-il]-4-fluorobenzamida

ESI MS: m/z 357 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,59-12,47 (bs, 1H), 10,94 (bs, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,25 (dd, 2H, J = 6,5 Hz, J = 4,4 Hz), 1,20 (s, 9H), 0,79 (dd, 2H, J = 6,5 Hz, J = 4,4 Hz).

N-{6,6-dimetil-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida

ESI MS: m/z 373 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,49 (bs, 1H), 10,96 (bs, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 4,56 (t, 1H), 3,83 (m, 2H) 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,68 (s, 6H). α_D +27,7 (c=0,50, MeOH)

00226X
16

N-{6,6-dimetil-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida

ESI MS: m/z 373 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,49 (bs, 1H), 10,96 (bs, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 4,56 (t, 1H), 3,83 (m, 2H) 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,68 (s, 6H). α_D-25,9 (c=0,76, MeOH)

Ejemplo 13

Metil éster de ácido 4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-benzoico

A una solución de 1-metil-piperidin-4-ol (6,8 g. 59 mmoles), fueron agregados lentamente PPh_3 (trifenilfosfina, 15,5 g, 59 mmoles) y metil éster de ácido 4-hidroxi-benzoico (6 g, 39 mmoles) en THF (150 ml) a 0° C, dietil azodicarboxilato (9,5 ml, 59 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se le permitió calentarse a temperatura ambiente de cuarto durante un periodo de 24 horas. Esta fue entonces evaporada y el residuo redisuelto en ácido cítrico acuoso al 5% (700 ml). La solución fue lavada con acetato de etilo (3 x 250 ml), se alcalinizó con NH_4OH concentrado (pH ~ 8) y luego extraido con diclorometano (3 x 250 ml). Los extractos de diclorometano combinados fueron lavados con agua salobre, secados y evaporados para dar un aceite que fue purificado mediante cromatografía de destello sobre gel de sílice

utilizando diclorometano-MeOH (90:10) como eluente, para dar el compuesto del título comoun aceite amarillo (7,4 g, 75%).

ESI MS: m/z 250 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,7 (m, 2 H) 2,0 (m, 2 H) 2,2 (m, 5 H) 2,7 (m, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 4,5 (m, 1 H) 7,1 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 7,9 (d, J= 9,0 Hz, 2 H).

Ejemplo 14

Clorhidrato de ácido 4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-benzoico

Metil éster de ácido 4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-benzoico (7,3 g, 29 mmoles) fueron disueltos en HCl acuoso 6N (220 ml). Después de calentar a 85° C durante 6 horas, el solvente se removió in vacuo. El residuo fue tomado con agua y evaporado dos veces y luego tomado con acetona dos veces más. El sólido obtenido fue finalmente triturado en acetona para dar la sal de clorhidrato como un polvo blanco (6,4 g, 80% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 4 H) 2,8 (m, 3 H) 3,3 (m, 4 H) 4,7 (m, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,9 (m, 2 H) 9,9 (d, J= 20,4 Hz, 1 H) 12,6 (s, 1 H).

00228/169

Ejemplo 15

Etil éster de ácido 4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il) benzoico

Una mezcla de etil éster de ácido de 4-fluoro-benzoico (1,68 g, 10 mmoles), piperidin-4-ol (1,12 g, 11 mmoles) y carbonato de potasio anhidro (1,38 g, 10 mmoles) en DMSO (10 ml) fue calentada a 120° C durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en hielo y agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salobre, se secó y se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía de destello sobre gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (10/30) como eluente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,6 g, 64%).

ESI MS: m/z 250 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,8 (m, 2 H) 3,0 (m, 2 H) 3,7 (m, 2 H) 4,2 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,7 (d, J= 4,3 Hz, 1 H) 6,9 (m, 2 H) 7,7 (m, 2H).

Example 16

Etil éster de ácido 4-(4-Fluoro-piperidin-1-il) benzoico

A una solución de etil éster de ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il) benzoico (1,25 g. 5 mmoles) en diclorometano seco (30 ml) a temperatura ambiente de cuarto bajo atmósfera inerte, se agregó lentamente DAST (0,97 g, 6 mmoles) en diclorometano

170
00229

(5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de cuarto durante 1 hora y luego se apagó con $NaHCO_3$ acuoso. La capa orgánica fue lavada con agua salobre, secada y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de destello sobre gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (70/30) como eluente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,7 g, 56%).

ESI MS: m/z 252 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,8 (m, 2 H) 2,0 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,6 (m, 2H) 4,2 (s, 2 H) 4,8 (s, 1 H) 7,0 (s, 2 H) 7,8 (s, 2 H)

Example 17

Ácido 4-(4-Fluoro-piperidin-1-il) benzoico

Una mezcla de etil éster de ácido 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)benzoico (0,7 g, 2,7 mmoles) en etanol (50 ml) y una solución de hidróxido de sodio 2N (20 ml) se agitó a temperatura ambiente de cuarto durante 24 horas. El etanol fue entonces evaporado, la solución diluida con agua (20 ml) y neutralizada con HCl 2N. El ácido se separó como un sólido blanco el cual fue lavado con agua y secado bajo vacío (0,52 g, 82%).

ESI MS: m/z 224 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 2 H) 2,0 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,5 (m, 2 H) 5,0 (s, 1 H) 7,0 (s, 2 H) 7,8 (s, 2 H) 12,2 (s, 1 H).

Al trabajar como se describió en cualquiera de los ejemplos anteriores, esto es al utilizar cualquier material de partida adecuado y cualquier reactivo adecuado de acuerdo con el proceso previamente descrito, los compuestos adicionales de fórmula (Ia) y (Ib) también fueron preparados, como se reporta en la siguiente tabla III. Para notas explicativas concernientes al sistema de codificación que identifica cada compuesto específico de fórmula (Ia) y (Ib) ver el "método general" al inicio de la sección experimental.

Tabla III

A02M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).
A03M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (bs, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).

A04M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.24 (s, 9H).
A05M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.54 (bs, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A06M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.43 (bs, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.86 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).
A07M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.47 (bs, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.16 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.85 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.88 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).
A08M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.50 (bs, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.33 (m, 1H) 7.51 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A09M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.54 (bs, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 4.92 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A10M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.47 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A11M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.11 (bs, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A12M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 10.31 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.12 (m, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.19 (s, 9H), 0.87 (d, 6H, J = 6.5 Hz).
A13M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (bs, 1H), 10.19 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.25-1.70 (m, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.20 (s, 9H).
A14M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.35 (bs, 1H), 10.38 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.20 (s, 9H), 0.78 (m, 4H).

00232
173

A15M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.3 (bs, 1H), 9.89 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.23 (s, 9H), 1.21 (s, 9H).
A16M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.35 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 4.85 (s, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.21 (s, 9H).
A19M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A20M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.26 (bs, 1H), 10.38 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.52 (m, 3H), 1.64 (m, 10H), 1.23 (s, 9H).
A22M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.43 (bs, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.3-7.6 (m, 7H), 4.99 (s, 2H), 1.71 (m, 6H), 1.26 (s, 9H).
A23M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 1.70 (m, 6H), 1.27 (s, 9H).
A24M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.05 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.91(bs, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.32 (d, 2H, J = 5.85 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.22 (s, 9H).
A25M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.31-12.05 (2bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.00 (bs, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.33 (d, 2H, J = 5.85 Hz), 1.63 (s, 6H), 1.22 (s, 9H).
A28M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.07 (bs, 1H), 8.99 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.5 (m, 6H), 1.22 (s, 9H).
A29M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.36 (bs, 1H), 10.08 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.15 (bs, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.23 (s, 9H).
A02M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (bs, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.9-7.35 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 (m, 2H).

00233
174

A04M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (bs, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.83 (m, 2H).
A05M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (bs, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 (m, 2H).
A06M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.28 (bs, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.03 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.03 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.83 (m, 2H).
A07M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.32 (bs, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 5.05 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 (m, 2H).
A10M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 (m, 2H).
A12M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.03 (bs, 1H), 10.36 (bs, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.93 (m, 6H), 0.80 (m, 2H).
A13M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.05 (bs, 1H), 10.28 (bs, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.25 (m, 8H), 1.23 (s, 9H), 0.78 (m, 2H).
A14M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.03 (bs, 1H), 10.72 (bs, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.80 (m, 6H).
A15M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.01 (bs, 1H), 9.92 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.22 (s, 18H), 0.78 (m, 2H).
A19M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (bs, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.49(m, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.83 (m, 2H).
A27M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.98 (bs, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.96 (s, 2H),

	2.27 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 0.81 (m, 2H).
A28M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.83 (bs, 1H), 9.03 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.22 (s, 9H), 0.76 (m, 2H).
A30M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.9 (s, 2 H) 7.4-8.1 (m, 5 H) 11.2 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A31M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 1.7 (m, 2 H) 2.0 (m, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.3 (m, 2 H) 2.7 (m, 2 H) 4.5 (m, 1 H) 4.9 (s, 2 H) 7.0 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H) 8.0 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H) 10.7 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A32M1B01.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): (mixture of two conformers) δ ppm 1.25 (s, 18 H) 1.68 (s, 12 H) 1.84 (m, 2 H) 2.07 (m, 4 H) 2.29 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.80 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.82 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 3.11 (m, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.40 (m, 2 H) 3.52 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 4.67 (m, 1 H) 4.87 (m, 1 H) 4.89 (s, 4 H) 7.21 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H) 7.25 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H) 7.45 (m, 2 H) 7.5-7.7 (m, 4 H) 9.90 (bs, 1 H) 9.97 (bs, 1 H) 10.93 (s, 2 H) 12-13 (bs, 2 H).
A33M1B01.2HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 2.8 (s, 3 H) 3.4 (m, 10 H) 4.9 (s, 2 H) 7.6 (s, 2 H) 8.1 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H) 10.4 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H)
A34M1B01.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 1.9 (m, 4 H) 3.4 (m, 4 H) 4.9 (m, 1 H) 4.9 (s, 2 H) 7.0 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H) 7.9 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H) 10.6 (s, 1 H)
A35M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 2.3 (s, 3 H) 2.5 (m, 4 H) 3.1 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 6.9 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.9 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 10.5 (s, 1 H) 12.3 (s, 1 H)
A36M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 2.1 (m, 2 H) 2.5 (t, *J*=8.0 Hz, 2 H) 3.9 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 7.8

00235
176

	(d, *J*=8.9 Hz, 2 H) 8.0 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 10.8 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A37M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.1 (m, 2 H) 4.5 (m, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 7.7 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 8.1 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H) 10.9 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A38M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 3.9 (s, 3 H) 4.9 (s, 2 H) 7.1 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.6 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.7 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 10.8 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A38M2B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.8 (m, 2 H) 1.2 (s, 9 H) 2.3 (m, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 3.9 (s, 3 H) 5.0 (s, 2 H) 7.1 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (m, 1 H) 10.8 (s, 1 H) 12.2 (s, 1 H)
A39M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.9 (s, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 8.0 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 8.05 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A40M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 3 H) 4.9 (s, 2 H) 8.0 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 8.1 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 11.2 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A41M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.9 (s, 2 H) 7.7 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.1 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.3 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 11.2 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A43M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.9 (s, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (m, 1 H) 10.9 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A44M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.25 (s, 9 H) 1.68 (s, 6 H) 3.85 (s, 3 H) 4.88 (s, 2 H) 7.03 (m, 2 H) 8.01 (d, *J*=8.29 Hz, 2 H) 10.74 (s, 1 H) 12.40 (s, 1 H)
A45M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 4.9 (s, 2 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 10.9 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H)
A46M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.7 (s, 6 H) 4.0

	(s, 3 H) 4.9 (s, 2 H) 7.1 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.2 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.6 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.8 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1 H) 10.3 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A47M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 3.6 (s, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.32 (m, 4 H) 10.7 (s, 1 H) 12.3 (s, 1 H)
A48M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.16 (s, 9 H) 1.60 (s, 6 H) 3.78 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 7.47 (m, 3 H) 7.80 (s, 1 H) 7.86 (m, 3 H) 10.74 (s, 1 H) 12.30 (s, 1 H)
A49M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.23 (s, 9 H) 1.67 (m, 14 H) 2.79 (m, 1 H) 4.80 (s, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H)
A50M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.32 (m, 6 H) 1.23 (s, 9 H) 1.74 (m, 4 H) 1.64 (s, 6 H) 2.36 (m, 1 H) 4.79 (s, 2 H) 10.30 (s, 1 H) 12.21 (s, 1 H)
A51M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 2.0 (m, 4 H) 3.9 (m, 2 H) 4.4 (dd, *J*=8.2, 5.6 Hz, 1 H) 4.8 (s, 2 H) 10.1 (s, 1 H) 12.9 (s, 1 H)
A52M1B01.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.6 (s, 6 H) 1.9 (m, 4 H) 2.6 (m, 1 H) 2.8 (m, 3 H) 3.0 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 9.6 (s, 1 H) 10.6 (s, 1 H) 12.4 (s, 1 H)
A53M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.2 (s, 9 H) 1.4 (m, 1 H) 1.5 (m, 1 H) 1.6 (s, 6 H) 1.7 (m, 2 H) 2.0 (s, 3 H) 2.6 (m, 2 H) 3.0 (t, *J*=13.0 Hz, 1 H) 3.8 (d, *J*=13.7 Hz, 1 H) 4.4 (d, *J*=12.9 Hz, 1 H) 4.8 (s, 2 H) 10.4 (s, 1 H) 12.3 (s, 1 H)
A54M1B01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.52 (bs, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 4.91 (bs, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.25 (s, 9H).
A01M1B02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.65 (s, 6 H), 2.0 (m, 4 H) 3.79 (m, 2 H), 4.53 (t, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 8.05 (m, 2

	H), 10.92 (s, 1 H), 12.45 (s, 1 H).
A48M1B02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.59 (s, 3 H) 1.60 (s, 3 H) 1.86 (m, 4 H) 3.70 (m, 2 H) 3.76 (s, 2 H) 4.44 (t, *J*=6.52 Hz, 1 H) 4.55 (d, *J*=12.44 Hz, 1 H) 4.72 (d, *J*=12.56 Hz, 1 H) 7.46 (m, 3 H) 7.78 (s, 1 H) 7.86 (m, 3 H) 10.74 (s, 1 H) 12.32 (s, 1 H)
A03M1B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.7 (s, 6 H) 2.0 (m, 4 H) 3.8 (m, 2 H) 4.6 (t, *J*=6.6 Hz, 1 H) 4.7 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H) 4.9 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H) 7.6 (ddd, *J*=10.5, 8.5, 8.4 Hz, 1 H) 7.9 (m, 1 H) 8.1 (m, 1 H) 11.1 (s, 1 H) 12.5 (s, 1 H) α_D +24.5 (c=1.08, MeOH)
A12M1B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.92 (d, *J*=6.58 Hz, 6 H) 1.65 (d, *J*=2.44 Hz, 6 H) 1.96 (m, 5 H) 2.16 (d, *J*=6.95 Hz, 2 H) 3.80 (m, 2 H) 4.53 (dd, *J*=6.95, 6.10 Hz, 1 H) 4.68 (m, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 12.30 (s, 1 H) α_D +24.0 (c=1.00, MeOH)
A13M1B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.64 (s, 6 H) 1.97 (m, 10 H) 3.25 (m, 1 H) 3.80 (m, 2 H) 4.55 (t, *J*=6.58 Hz, 1 H) 4.70 (m, 2 H) 10.26 (s, 1 H) 12.28 (s, 1 H) α_D +24.7 (c=1.09, MeOH)
A32M1B14.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): (mixture of two conformers) δ ppm 1.68 (s, 12 H) 1.8-2.1 (m, 10 H) 2.30 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.80 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.83 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 3.1-3.3 (m, 4 H) 3.45 (m, 2 H) 3.52 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 3.7-3.8 (m, 4 H) 4.56 (dd, *J*=7.0, 6.0 Hz, 2 H) 4.66 (m, 1 H) 4.71, 4.88 (2 d, J=13 Hz, 4 H) 4.87 (m, 1H) 7.21 (dd, *J*=8.0, 2.3 Hz, 1H) 7.26 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H) 7.46 (m, 2 H) 7.5-7.7 (m, 4 H) 9.89 (bs, 2 H) 10.94 (s, 2 H) 12-13 (bs, 2 H). α_D +17.4 (c=1.02, MeOH)
A33M1B14.2HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.7 (s, 3 H) 1.7 (s, 3 H) 2.0

00288
179

	(m, 4 H) 2.8 (s, 3 H) 3.7 (m, 10 H) 3.8 (m, 2 H) 4.6 (dd, *J*=7.3, 5.9 Hz, 1 H) 4.7 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H) 4.9 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H) 7.6 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 8.0 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 10.3 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H) α_D +14.7 (c=1.09, MeOH)
A31M1B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.7 (s, 6 H) 2.1 (m, 8 H) 2.8 (m, 3 H) 3.3 (m, 4 H) 3.8 (m, 2 H) 4.6 (dd, *J*=7.2, 6.1 Hz, 1 H) 4.7 (m, 1 H) 4.7 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H) 4.9 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 8.0 (m, 2 H) 9.9 (m, 1 H) 10.8 (s, 1 H) 12.2 (s, 1 H) α_D (as hydrochloride salt) +17.0 (c=1.08, MeOH)
A01M2B14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 10.98 (bs, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 4.56 (t, 1H), 3.77 (m, 2H) 2.24 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 0.93 (s, 2H). α_D +15.9 (c=1.06, MeOH)
A12M1B21.HCO_2H	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.9 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H) 1.2 (s, 3 H) 1.5 (m, 2 H) 1.7 (s, 6 H) 2.2 (m, 12 H) 4.7 (s, 2 H) 8.2 (s, 1 H) 10.4 (s, 1 H) 12.3 (s, 1 H)
A01M1B21.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): (mixture of two conformers) δ ppm 1.29 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.65 (m, 2 H) 1.70 (s, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.95 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.08 (m, 2 H) 2.46 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.74 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.79 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 3.13 (m, 2 H) 3.3-3.5 (m, 4 H) 4.86 (s, 4 H) 7.35 (t, *J*=8.9 Hz, 4 H) 8.09 (dd, *J*=8.9, 5.5 Hz, 4H) 9.5 (bs, 1 H) 9.7 (bs, 1 H) 11.01 (s, 1 H) 11.03 (s, 1 H) 12-13 (bs, 2 H).
A01M1B22.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.69 (s, 6 H) 2.16 (m, 6 H) 3.32 (m, 6 H) 4.89 (s, 2 H) 7.36 (t, *J*=8.66 Hz, 2 H) 8.08 (dd, *J*=9.02, 5.49 Hz, 2 H) 9.58 (s, 1 H) 11.01 (s, 1 H) 12.55 (s, 1 H)
A48M1B43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.16 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.57 (s, 6 H) 3.76 (s, 2 H) 4.00 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.38 (s, 2 H) 7.48 (m, 3 H) 7.79 (s, 1 H) 7.87 (m, 3 H) 10.73 (s,1H) 12.32 (s, 1H)

00239
180

Ejemplo 18

N-{6,6-dimetil-5-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-nuorobenzamida

Clorhidrato de Etil3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato (0,5 g, 1,3 mmol), en diclorometano (25 ml), fue tratado con N,N-diisopropiletilamina (1,13 ml, 6,5 mmol, 5 eq) y TBTU (0,542 g, 1,69 mmol, 1,3 eq), a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se agregó clorhidrato de ácido 1-metil-piperidino-4-carboxílico (0,29 g, 1,61 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó durante la noche (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10). La solución se lavó con solución acuosa de hidrogencarbonato de sodio saturado y solución salina, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (16 ml), se trató con TEA (2 ml, 14,3 mmol, 11 eq) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. (TLC: CH_2Cl_2/MeOH/N_4OH 90/10/1). Después de evaporación, el sólido fue purificado por cromatografía flash (eluente: CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/2). El sólido se trató con diisopropiléter y se filtró para producir 0,36 g del compuesto del título en 69% de producción.

ESI MS : m/z 400 (MH+);

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,48 (bs, 1H), 10,97 (bs, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 4,75 (bs, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,67 (m, 10H).

Al trabajar en forma análoga, se preparó el siguiente compuesto:

N-[5-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropan-3-il]-4-fluorobenzamida

ESI MS : m/z 398 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,20 (bs, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,23 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 0,89 (m, 2H).

Al trabajar en forma análoga y al utilizar el material de partida apropiado y cualquier reactivo adecuado, como por ejemplo el proceso mencionado anteriormente, los compuestos adicionales de fórmula (Ia) y (Ib) también fueron preparados, como se reportó en la siguiente tabla IV.

00241
182

Tabla IV

A01M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.80 (bs, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.07 (m, 2H) 2.75 (d, 3H), 2.69 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.67 (m, 6H).
A02M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.68 (m, 6 H) 1.93 (m, 4 H) 2.74 (m, 4 H) 3.07 (m, 2 H) 3.42 (m, 2 H) 4.81 (s, 2 H) 7.46 (m, 1 H) 7.59 (td, *J*=7.96, 5.91 Hz, 1 H) 7.82 (ddd, *J*=10.00, 2.32, 1.59 Hz, 1 H) 7.87 (dt, *J*=7.90, 1.11 Hz, 1 H) 9.49 (s, 1 H) 11.09 (s, 1 H)
A03M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.69 (m, 6 H) 1.93 (m, 4 H) 2.74 (m, 4 H) 3.02 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.79 (s, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 9.48 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H)
A04M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.75 (bs, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.21 (bs, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.67 (m, 10H).
A05M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.6 (bs, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.49 (bs, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 4.80 (bs, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.76 (bd, 3H), 2.71 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A06M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.55 (bs, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.66 (bs, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.75 (bs, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A07M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.60 (bs, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.83 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.78 (bd, 3H), 2.75 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A09M1B03.2HCl	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=6.22 Hz, 2H), 7.98 (d, *J*=6.22 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.75 (bd, 3H), 2.69 (m, 1H), 1.90 (m, 4H),

	1.69 (s, 6 H)
A10M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.52 (bs, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.79 (bs, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A11M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (bs, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.43 (dd, *J*=2.80, 1.46 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=5.12, 1.46 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=5.12, 2.80 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 1.68 (s, 6H).
A12M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (bs, 1H), 10.40 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (bs, 3H), 2.17 (d, 2H, *J* = 7.07 Hz), 2.02 (m, 3H), 1.64 (m, 10H), 0.92 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz).
A12M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (s, 1H), 10.41 (bs, 1H), 9.57 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.75 (bd, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.17 (d, 2H, *J* = 6.95 Hz), 2.04 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 0.92 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz).
A13M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (bs, 1H), 10.27 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.24 (bs, 3H), 2.20 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.63 (m, 10H).
A13M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.34 (bs, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.48 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.75 (bd, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.23-1.76 (m, 10H), 1.64 (s, 6H).
A13M1B03.CH_3SO_3H	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.33 (bs, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.21 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.78 (bd, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23-1.72 (m, 10H), 1.64 (s, 6H).
A14M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (bs, 1H), 10.72 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.23 (bs, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.63 (m, 10H), 0.79 (m, 4H).
A16M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (bs, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.13

	(d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.75 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.69 (m, 10H).
A17M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.66 (m, 10H).
A19M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 9.55 (bs, 1H), 7.93 (dd, J=1.71, 0.85 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=3.48, 0.79 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=3.48, 1.77 Hz, 1H), 4.77 (bs, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
A21M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.40 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.16 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.01 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.62 (dd, 1H, J = 2.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.69 (m, 10H).
A22M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 4.82 (bs, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.70 (m, 10H).
A23M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.51 (bs, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.07 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 4.80 (bs, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.69 (m, 10H).
A24M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.11 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.81 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.29 (d, 2H, J = 5.80 Hz), 2.85 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.63 (m, 10H).
A25M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.08 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.91 (bs, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.32 (d, 2H, J = 5.90 Hz), 2.86 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.63 (m, 10H).
A26M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.00 (bs, 1H), 8.67 (s, 1H), 6.45

	(bs, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.43 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).
A27M1B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.65 (m, 10H).
A28M1B03.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.13 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.5-3.2 (m, 8H), 2.75 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 12H).
A30M01B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.93 (bs, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.76 (bs, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.23 (bs, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.67 (m, 10H).
A01M1B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 1.98 (m, 4 H) 2.78 (m, 1 H) 3.09 (dd, *J*=7.32, 5.00 Hz, 4 H) 3.50 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H) 4.80 (s, 2 H) 7.36 (t, *J*=8.78 Hz, 2 H) 8.09 (m, 2 H) 9.30 (s, 1 H) 11.01 (s, 1 H) 12.56 (s, 1 H).
A03M1B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 1.91 (m, 4 H) 2.77 (m, 1 H) 3.31 (m, 6 H) 4.80 (s, 2 H) 7.61 (m, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H) 12.59 (s, 1 H).
A12M01B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.92 (d, *J*=6.58 Hz, 6 H) 1.24 (t, *J*=7.26 Hz, 3 H) 1.65 (s, 6 H) 1.88 (m, 4 H) 2.06 (m, 1 H) 2.17 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.70 (m, 1 H) 3.23 (m, 6 H) 4.72 (s, 2 H) 9.32 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 12.34 (s, 1 H).
A13M01B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.65 (s, 6 H) 2.03 (m, 10 H) 2.77 (m, 1 H) 3.28 (m, 7 H) 4.75 (s, 2 H) 9.31 (s, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 12.35 (s, 1 H).
A27M01B04.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 1.89 (m, 4 H) 2.75 (s, 1 H) 3.18 (m, 6 H) 4.73 (s, 2 H) 6.80 (m, 1

00245
186

	H) 7.08 (ddd, *J*=8.17, 1.95, 0.73 Hz, 1 H) 7.32 (td, *J*=8.17, 6.95 Hz, 1 H) 7.52 (dt, *J*=11.89, 2.35 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 12.24 (s, 1 H)
A01M1B05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.48 (bs, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.8-1.5 (m, 5H), 1.67 (s, 6H), 0.38 (m, 4H).
A03M1B05.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (m, 2 H) 0.99 (s, 2 H) 1.68 (s, 6 H) 1.91 (m, 4 H) 2.79 (m, 1 H) 3.38 (m, 5 H) 4.81 (s, 2 H) 7.62 (m, 1 H) 7.92 (ddd, *J*=8.72, 4.27, 1.40 Hz, 1 H) 8.08 (ddd, *J*=11.52, 7.80, 2.13 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 11.12 (s, 1 H) 12.57 (s, 1 H)
A12M1B05.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (m, 2 H) 0.93 (d, *J*=6.58 Hz, 6 H) 1.00 (s, 2 H) 1.65 (s, 6 H) 1.90 (m, 4 H) 2.06 (m, 1 H) 2.17 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 3.36 (m, 5 H) 4.73 (s, 2 H) 9.20 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 12.35 (s, 1 H)
A13M1B05.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (m, 2 H) 1.01 (s, 2 H) 1.65 (s, 6 H) 2.01 (m, 10 H) 2.78 (m, 1 H) 3.33 (m, 6 H) 4.77 (s, 2 H) 9.23 (s, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 12.25 (s, 1 H)
A27M1B05.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (q, *J*=6.87 Hz, 2 H) 1.00 (m, 2 H) 1.66 (s, 6 H) 1.88 (m, 4 H) 2.77 (m, 1 H) 3.40 (m, 5 H) 4.75 (s, 2 H) 6.81 (m, 1 H) 7.09 (ddd, *J*=8.11, 1.95, 0.79 Hz, 1 H) 7.32 (td, *J*=8.20, 7.01 Hz, 1 H) 7.52 (dt, *J*=11.77, 2.23 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.17 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 12.99 (s, 1 H)
A01M1B06.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.68 (s, 6 H) 1.80 (m, 4 H) 2.81 (m, 1 H) 3.01 (m, 2 H) 3.38 (m, 2 H) 4.78 (s, 2 H) 7.36 (t, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.09 (dd, *J*=8.96, 5.43 Hz, 2 H) 8.35 (m, 1 H) 8.62 (d, *J*=9.88 Hz, 1 H) 11.00 (s, 1 H) 12.52 (s, 1 H)
A03M1B06.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.68 (s, 6 H) 1.83 (m, 4 H) 2.80 (m, 1 H) 3.00 (m, 2 H) 3.37 (m, 2 H) 4.78 (s, 2 H) 7.61 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 8.07 (ddd, *J*=11.49, 7.83, 2.13 Hz, 1 H) 8.45 (m, 2 H) 11.11

	(s, 1 H) 12.57 (s, 1 H)
A04M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.81 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 6.96 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.16 (t, *J*=7.68 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=10.97 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.69 (m, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 12.56 (s, 1 H)
A12M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.37 (bs, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.42 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (d, 2H, J = 7.19 Hz), 1.98 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 0.87 (d, 6H, J = 6.47 Hz).
A13M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.74 (m, 1 H) 1.77 (s, 6 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 2 H) 2.14 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 3.18 (m, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 6.97 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 12.36 (s, 1 H)
A14M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.72 (m, 4 H) 1.77 (s, 7 H) 2.18 (s, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 6.95 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 10.69 (s, 1 H) 12.37 (s, 1 H)
A21M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.82 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 6.61 (s, 1 H) 6.98 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.96 (m, 2 H) 8.10 (d, *J*=7.44 Hz, 2 H) 8.64 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 10.98 (s, 1 H) 12.57 (s, 1 H)
A23M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.83 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 4.57 (s, 2 H) 6.98 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.63 (m, 2 H) 8.01 (m, 4 H) 8.63 (m, 1 H) 11.07 (s, 1 H) 12.58 (s, 1 H)
A25M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.76 (s, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 4.26 (d, *J*=5.85 Hz, 2 H) 4.36 (s, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 6.95 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.22 (s, 3 H) 7.32 (m, 2 H) 7.53 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 12.14 (s, 1 H)
A27M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.79 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 6.78 (m, 1 H) 6.97 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.07 (m, 1 H)

00247
188

	7.29 (m, 1 H) 7.35 (m, 1 H) 7.55 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 12.32 (s, 1 H)
A30M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.81 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 6.97 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.48 (m, 2 H) 7.56 (m, 1 H) 7.56 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H) 10.92 (s, 1 H) 12.55 (s, 1 H)
A48M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.73 (s, 6 H) 2.13 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 4.35 (s, 2 H) 6.89 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.40 (dd, *J*=8.47, 1.65 Hz, 1 H) 7.47 (m, 3 H) 7.74 (s, 1 H) 7.84 (m, 3 H) 10.74 (s, 1 H) 12.40 (s, 1 H)
A53M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.34 (m, 1 H) 1.50 (m, 1 H) 1.72 (m, 2 H) 1.77 (s, 6 H) 1.98 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.55 (m, 2 H) 3.00 (m, 1 H) 3.81 (d, *J*=12.56 Hz, 1 H) 4.35 (d, *J*=12.07 Hz, 1 H) 4.42 (s, 2 H) 6.96 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 10.45 (s, 1 H) 12.40 (s, 1 H)
A54M1B07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.82 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 6.97 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 7.72 (m, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 8.24 (m, 2 H) 11.24 (s, 1 H) 12.62 (s, 1 H)
A31M01B19.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.80 (s, 6 H) 2.07 (m, 4 H) 2.81 (m, 3 H) 3.14 (m, 4 H) 4.75 (m, 1 H) 4.99 (s, 2 H) 7.13 (m, 2 H) 7.20 (dd, *J*=4.94, 3.84 Hz, 1 H) 7.63 (dd, *J*=3.72, 0.79 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=5.00 Hz, 1 H) 8.02 (m, 2 H) 10.07 (m, 1 H) 10.86 (s, 1 H) 11.99 (s, 1 H)
A31M1B20.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): (mixture of two conformers) δ ppm 1.63 (m, 8 H) 1.67 (s, 12 H) 1.86 (m, 2 H) 2.10 (m, 4 H) 2.28 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 2.68 (m, 2 H) 2.79 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 2.81(d, *J*=5.0 Hz, 3 H)) 3.1-3.3 (m, 4 H) 3.46 (m, 2 H) 3.52 (d, *J*=14.0 Hz, 2 H) 3.90 (m, 8 H) 4.68 (m, 1 H) 4.76 (m, 4 H) 4.89 (m, 1 H) 7.11 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 7.14 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 8.01 (d, J=8.9 Hz,

	2 H) 8.03 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 10.02 (bs, 2 H) 10.81 (bs, 2 H)
A33M1B20.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ ppm 1.65 (m, 4 H) 1.68 (s, 6 H) 2.70 (m, 1 H) 2.81 (s, 3 H) 2.9-3-8 (bs, 8 H) 3.90 (m, 4 H) 4.06 (bs, 2 H) 4.77 (s, 2 H) 7.62 (bs, 2 H) 8.07 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 10.60 (bs, 1 H) 11.01 (s, 1 H)
A12M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.14 (m, 2 H) 0.46 (m, 2 H) 0.91 (d, J=6.58 Hz, 6 H) 1.01 (m, 1 H) 1.66 (s, 6 H) 2.05 (m, 1 H) 2.16 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 2.24 (d, J=6.58 Hz, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 10.35 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A13M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.15 (m, 2 H) 0.47 (m, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 1.66 (s, 6 H) 1.80 (m, 1 H) 1.92 (m, 1 H) 2.08 (m, 2 H) 2.17 (m, 2 H) 2.26 (d, J=6.46 Hz, 2 H) 3.25 (m, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 10.25 (s, 1 H) 12.26 (s, 1 H)
A14M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.13 (m, 2 H) 0.44 (m, 2 H) 0.76 (m, 4 H) 0.98 (m, 1 H) 1.65 (s, 6 H) 1.81 (m, 1 H) 2.22 (d, J=6.58 Hz, 2 H) 4.51 (s, 2 H) 10.69 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A25M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.13 (m, 2 H) 0.45 (m, 2 H) 0.99 (m, 1 H) 1.65 (s, 6 H) 2.23 (d, J=6.46 Hz, 2 H) 4.31 (d, J=5.85 Hz, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.28 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.34 (m, 2 H) 8.83 (s, 1 H) 12.04 (s, 1 H)
A26M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.14 (m, 2 H) 0.47 (m, 2 H) 0.87 (t, J=7.44 Hz, 3 H) 1.00 (m, 1 H) 1.43 (m, 2 H) 1.64 (s, 6 H) 2.23 (d, J=6.58 Hz, 2 H) 3.04 (m, 2 H) 4.48 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 12.00 (s, 1 H)
A30M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.16 (m, 2 H) 0.47 (m, 2 H) 1.02 (m, 1 H) 1.70 (s, 6 H) 2.28 (d, J=6.58 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.59 (m, 1 H) 8.01 (d, J=7.44 Hz, 2 H) 10.91 (s, 1 H) 12.46 (s, 1 H)
A54M1B44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.16 (m, 2 H) 0.47 (m, 2 H)

	1.02 (m, 1 H) 1.70 (s, 6 H) 2.28 (d, *J*=6.58 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 7.78 (m, 1 H) 7.98 (m, 1 H) 8.35 (m, 2 H) 11.25 (s, 1 H) 12.53 (s, 1 H)
A04M1B45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.60 (m, 1 H) 0.97 (m, 1 H) 1.12 (d, *J*=5.97 Hz, 3 H) 1.19 (m, 1 H) 1.51 (m, 1 H) 1.66 (s, 6 H) 4.86 (s, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 10.89 (s, 1 H) 12.48 (s, 1 H)
A30M1B45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.61 (m, 1 H) 0.96 (m, 1 H) 1.13 (d, *J*=5.85 Hz, 3 H) 1.20 (m, 1 H) 1.53 (m, 1 H) 1.67 (s, 6 H) 4.87 (s, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.60 (m, 1 H) 8.02 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 10.92 (s, 1 H) 12.47 (s, 1 H)
A54M1B45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.61 (m, 1 H) 0.96 (m, 1 H) 1.13 (d, *J*=5.85 Hz, 3 H) 1.20 (m, 1 H) 1.53 (m, 1 H) 1.67 (s, 6 H) 4.88 (s, 2 H) 7.77 (m, 1 H) 7.96 (m, 1 H) 8.31 (d, 1 H) 8.39 (m, 1 H) 11.26 (s, 1 H) 12.54 (s, 1 H)
A01M1B47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.79 (s, 6 H) 2.23 (s, 6 H) 3.52 (s, 2 H) 4.43 (s, 2 H) 7.26 (t, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.38 (m, 4 H) 7.95 (dd, *J*=8.84, 5.55 Hz, 2 H) 10.90 (s, 1 H) 12.50 (s, 1 H)
A48M1B47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.79 (s, 6 H) 2.14 (s, 6 H) 3.41 (s, 2 H) 3.67 (s, 2H), 4.33 (s, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.45 (m, 2 H) 7.70 (m, 1 H) 7.80 (m, 3 H) 10.70 (s, 1 H) 12.37 (s, 1 H)
A48M1B48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.76 (s, 6 H) 2.18 (s, 3 H) 2.35 (m, 8H), 3.45 (s, 2 H) 3.68 (s, 2H), 4.34 (s, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.47 (m, 2 H) 7.70 (m, 1 H) 7.81 (m, 3 H) 10.70 (s, 1 H) 12.37 (s, 1 H)
A01M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.87 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H) 1.49 (m, 2 H) 1.68 (s, 6 H) 2.27 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 8.04 (m, 2 H) 10.92 (s, 1 H) 12.43 (s, 1 H)
A04M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.93 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H) 1.56 (m, 2 H) 1.68 (s, 6 H) 2.28 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 7.22 (m, 1

	H) 7.40 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 12.47 (s, 1 H)
A13M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.93 (t, *J*=7.38 Hz, 3 H) 1.55 (m, 2 H) 1.64 (s, 6 H) 1.80 (m, 1 H) 1.93 (m, 1 H) 2.07 (m, 2 H) 2.18 (m, 2 H) 2.27 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 3.23 (m, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 10.24 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A14M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.78 (d, *J*=1.95 Hz, 4 H) 0.91 (t, *J*=7.38 Hz, 3 H) 1.52 (m, 2 H) 1.64 (s, 6 H) 1.82 (m, 1 H) 2.24 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.55 (s, 2 H) 10.70 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A30M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.94 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (s, 6 H) 2.30 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.60 (m, 1 H) 8.01 (d, *J*=7.80 Hz, 2 H) 10.92 (s, 1 H) 12.46 (s, 1 H)
A54M1B50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.94 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (s, 6 H) 2.29 (t, *J*=7.38 Hz, 2 H) 4.70 (s, 2 H) 8.31 (m, 4 H) 11.25 (s, 1 H) 12.53 (s, 1 H)
A04M1B51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.68 (s, 6 H) 2.03 (m, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.73 (m, 3 H) 3.93 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 4.76 (m, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.39 (m, 1 H) 7.74 (m, 1 H) 10.90 (s, 1 H) 12.49 (s, 1 H)
A12M1B51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.92 (d, *J*=6.58 Hz, 6 H) 1.65 (s, 6 H) 2.03 (m, 3 H) 2.17 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.21 (m, 1 H) 3.73 (m, 3 H) 3.91 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 4.66 (m, 2 H) 10.38 (s, 1 H) 12.30 (s, 1 H)
A13M1B51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.65 (s, 6 H) 1.80 (m, 1 H) 1.96 (m, 3 H) 2.07 (m, 2 H) 2.19 (m, 2 H) 3.26 (m, 2 H) 3.74 (m, 3 H) 3.92 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 4.70 (m, 2 H) 10.27 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H)
A14M1B51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.78 (m, 4 H) 1.64 (s, 6 H) 1.83 (m, 1 H) 2.01 (m, 2 H) 3.20 (m, 1 H) 3.72 (m, 3 H) 3.90 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H) 4.64 (m, 2 H) 10.71 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H)

00251/192

A01M1B52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.79 (s, 6 H) 4.43 (s, 2 H) 7.2-7.95 (m, 9 H) 10.90 (s, 1 H) 12.50 (s, 1 H)
A01M1B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.82 (s, 6 H) 4.43 (s, 2 H) 7.15 (m, H) 7.27 (m, H) 7.34 (m, H) 7.58 (m, H) 7.68 (m, H) 10.93 (s, 1 H) 12.62 (s, 1 H)
A04M1B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.82 (s, 6 H) 4.43 (s, 2 H) 7.15 (m, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.34 (m, 1 H) 7.58 (m, 1 H) 7.68 (m, 1 H) 10.93 (s, 1 H) 12.62 (s, 1 H)
A48M1B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.73 (s, 6 H) 3.69 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.18 (m, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.45 (m, 3 H) 7.71 (m, 1 H) 7.80 (m, 3 H) 10.76 (s, 1 H) 12.45 (s, 1 H)
A54M1B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.83 (s, 6 H) 4.46 (s, 2 H) 7.28 (m, 2 H) 7.59 (m, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 8.21 (m, 1 H) 8.29 (m, 1 H) 11.26 (s, 1 H) 12.68 (s, 1 H)
A01M1B54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.81 (s, 6 H) 4.43 (s, 2 H) 7.24 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.63 (d, *J*=8.26 Hz, 2 H) 7.87 (d, *J*=8.26 Hz, 2 H) 7.95 (m, 2 H) 10.93 (s, 1 H) 12.62 (s, 1 H)
A48M1B54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.77 (s, 6 H) 3.69 (s, 2 H) 4.33 (s, 2 H) 7.32-7.89 (m, 13 H) 10.75 (s, 1 H) 12.41 (s, 1 H)
A01M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.23 (m, 5H), 2.0 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).
A02M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.28 (bs, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.25 (m, 5H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 0.91 (m, 2H).
A04M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 10.91(s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).

00282
193

A05M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.31 (bs, 1H), 11.16(s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.90 (m, 2H).
A06M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.21 (m, 5H), 2.0 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).
A07M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (bs, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.27 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 0.91 (m, 2H).
A10M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.22 (m, 5H), 1.9 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.91 (m, 2H).
A11M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).
A12M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.06 (bs, 1H), 10.04 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.22 (m, 7H), 2.05 (m, 3H), 1.65 (m, 4H), 0.93 (d, 6H, J = 6.58Hz), 0.85 (m, 2H).
A13M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (bs, 1H), 10.08 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.25-1.75 (m, 13H), 1.67 (m, 4H), 0.85 (m, 2H).
A19M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 5H), 2.01 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 0.89 (m, 2H).
A38M2B03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (bs, 1H), 10.81(s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 2.81 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 0.90 (m, 2H).
A01M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.10

00253
194

	(m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.42 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.02 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A02M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.27 (bs, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.0 (t, 3H), 0.90 (m, 2H).
A04M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.91(s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A05M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.31 (bs, 1H), 11.16(s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.01 (t, 3H), 0.90 (m, 2H).
A06M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.45-2.20 (m, 5H), 1.85 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.02 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A07M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.31 (bs, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.15-1.5 (m, 13H), 1.06 (t, 3H), 0.91 (m, 2H).
A10M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.45-2.20 (m, 5H), 1.9 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.01 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A11M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.01 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A13M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (bs, 1H), 10.27 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.45-1.75 (m, 14H), 1.65 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 0.85 (m, 2H).
A14M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.05 (bs, 1H), 10.71 (s, 1H), 4.79

00254
195

	(s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.31 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.62 (m, 4H), 0.99 (t, 3H), 0.82 (m, 6H).
A19M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.02 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A38M2B04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 10.81(s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 2.92 (m, 2H), 2.45-2.20 (m, 5H), 1.84 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.01 (t, 3H), 0.89 (m, 2H).
A01M2B05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.6 (m, 5H), 0.89 (m, 2H), 0.38 (m, 4H).
A06M2B05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.3 (bs, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.62 (m, 5H), 0.89 (m, 2H), 0.39 (m, 4H).
A07M2B05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.3 (bs, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.25 (m, 4H), 1.59 (m, 5H), 0.89 (m, 2H), 0.37 (m, 4H).
A01M2B06.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.92 (m, 2H), 1.78 (m, 4 H) 2.24 (m, 2H), 2.81 (m, 1 H) 3.01 (m, 2 H) 3.38 (m, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 7.37 (t, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.10 (dd, *J*=8.96, 5.43 Hz, 2 H) 8.35 (m, 1 H) 8.65 (d, *J*=9.88 Hz, 1 H) 11.00 (s, 1 H) 12.52 (s, 1 H)
A01M2B47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.01 (m, 2 H) 2.18 (s, 6 H) 2.36 (m, 2 H) 3.46 (s, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 7.28 (m, 2 H) 7.36 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.98 (m, 2 H) 10.93 (s, 1 H) 12.27 (s, 1 H)
A48M2B53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.13 (m, 2 H) 2.29 (m, 2 H) 3.72 (s, 2 H) 4.43 (s, 2 H) 7.18 (m, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.45 (m, 3 H) 7.71 (m, 1 H) 7.80 (m, 3 H) 10.79 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H)

00255/196

EJEMPLO 19

N-{6,6-dimetil-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida

A una solución de trifosgeno (195 mg, 0,65 mmol, 0,56 eq) en DCM (15 ml) se agregó una solución de clorhidrato de etil 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato (442 mg, 1,15 mmol) en DCM (30 ml) seguido por N,N-diisopropiletilamina (760, µl, 4,31 mmol, 3,75 eq).Después de 3 horas, una solución de N-metilpiperazina (195 µl, 1,72 mmol, 1,5 eq) y diisopropiletilamina (300 µl, 1,72 mmol, 1,5 eq) en DCM (8 ml) se agregaron. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente de cuarto (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10). La solución se lavó con agua salobre, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (16 ml), se trató con TEA (1,6 ml, 11,5 mmol, 10 eq) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente de cuarto (TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10). Después de la evaporación, el sólido se purificó mediante cromatografía de destello (eluente: CH_2Cl_2/MeOH 90/10). El sólido se trató con diisopropiléter y se filtró para lograr 0,294 g del compuesto del título con 64% de rendimiento.

ESI MS: m/z 401 (MH+);

00256
197

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,39 (bs, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,04 (m, 2H, Ar), 7,31 (m, 2H), 4,53 (bs, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,22 (bs, 3H), 1,60 (bs, 6H).

Al trabajar de una manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

N-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropan-3-il]-4-fluorobenzamida

ESI MS: m/z 399 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,19 (bs, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 4,70 (bs, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,34 (m, 7H), 1,92 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).

Ejemplo 20

Cl rhidrato de 4-Cloro-N-[6,6-dimetil-5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piperidina-1-carbonil)-1,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-benzamida

Una mezcla de N-[5-(4-aminometil-piperidina-1-carbonil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-4-cloro-benzamida (310 mg, 0,7 mmoles), 1,4-dibromobutano (92 gl, 0,7 mmoles) y $NaHCO_3$ (600 mg, 7 mmoles) en etanol absoluto (15 ml) se calentó a 150° C durante 15 minutos en un

horno microondas. Después de enfriar, la solución se evaporó. El residuo se tomó con diclorometano/MeOH (90:10) y agua, la suspensión obtenida se filtró y la capa orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de destello con diclorometano/MeOH/30% NH_4OHaq (95/5/0,5). El producto se obtuvo con 20% de rendimiento (71 mg).

El compuesto se disolvió en metanol (3 ml), una solución de HCl 4N en dioxano (40 µl, 0,16 mmoles) se agregó y luego la solución se evaporó. El sólido obtenido se trituró para dar la sal de clorhidrato del título como un polvo blanco.

ESI MS: m/z 485 (MH+);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,24 (m, 2 H) 1,63 (s, 6 H) 1,92 (m, 7 H) 2,67 (t, J= 11,83 Hz, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 3,09 (t, J=6,46 Hz, 2 H) 3,47 (m, 4 H) 4,56 (s, 2 H) 7,59 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 8,01 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 9,49 (s, 1 H) 11,02 (s, 1 H) 12,50 (s, 1 H)

Al trabajar en forma análoga y al utilizar el material de partida apropiado y cualquier reactivo adecuado, como por ejemplo el proceso mencionado anteriormente, los compuestos adicionales de fórmula (Ia) y (Ib) también fueron preparados, como se reportó en la siguiente tabla V.

00258
199

Tabla V

A03M1B08.HCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65 (d, J=9.15 Hz, 6 H) 2.84 (d, J=3.17 Hz, 3 H) 3.06 (s, 4 H) 3.58 (s, 4 H) 4.62 (s, 2 H) 7.61 (m, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 9.98 (s, 1 H) 11.08 (s, 1 H) 12.61 (s, 1 H)
A04M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.59 (bs, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.22 (bs, 3H), 1.64 (bs, 6H).

A06M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (bs, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 4.59 (bs, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.25 (bs, 3H), 1.64 (bs, 6H).
A07M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.49 (bs, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 7.80 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 7.80 Hz), 4.60 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.64 (bs, 6H).
A12M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 10.32 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (d, 2H, J = 7.20 Hz), 2.05 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 0.92 (d, 6H, J = 6.59 Hz).
A13M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.22 (s, 1H), 4.50 (bs, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.91-1.8 (m, 6H), 1.59 (bs, 6H).
A14M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.66 (s, 1H), 4.44 (bs, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.33 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.59 (bs, 6H), 0.78 (m, 4H).
A16M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (bs, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.57 (bs, 2H). 3.06 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.64 (bs, 6H).
A17M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 4.55 (bs, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.24 (bs, 3H), 1.63 (bs, 6H).
A18M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 7H), 4.55 (bs, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.28 (bs, 3H), 1.63 (bs, 6H).
A21M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.95 (bs, 2H), 8.66 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.64 (bs, 6H).
A22M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (bs, 1H), 11.06 (bs, 1H), 8.50-7.60 (m, 7H), 4.64 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.35 (m, 4H),2.18 (s, 3H),1.66 (bs, 6H).

00259
200

A23M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.05 (bs, 1H), 8.66 (bs, 1H), 7.07 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.65 (bs, 6H).
A24M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.90 (bs, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.31 (d, 2H J = 5.73 Hz), 3.02 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).
A25M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02 (bs, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.99 (bs, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (d, 2H J = 5.85 Hz), 3.02 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).
A26M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.00 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.02 (m, 6H), 2.34 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.43 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).
A27M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.99 (bs, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).
A01M1B09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.37 (bs, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.51 (bs, 2H), 2.97 (m, 4H), 1.59 (bs, 6H), 1.50 (m, 6H).
A06M1B09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (bs, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.57 (bs, 2H), 3.00 (m, 4H), 1.63 (bs, 6H), 1.54 (m, 6H).
A01M1B10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (bs, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.56 (bs, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 1.61 (bs, 6H).
A01M1B11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.52 (bs, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.63 (m, 8H), 1.49 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.94 (d, 3H, J = 6.5 Hz).
A13M1B11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.19 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.33 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.4-1.4 (m, 15H), 1.15 (m, 2H), 0.95 (d, 3H, J = 6.58 Hz).
A14M1B11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.63 (s, 1H), 4.43 (s,

	2H), 3.33 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.9-1.4 (m, 10H), 1.11 (m, 2H), 0.95 (d, 3H, J = 6.58 Hz), 0.77 (m, 4H).
A14M1B12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.64 (s, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.59 (m, 10H), 1.11 (m, 2H), 0.78 (m, 4H).
A01M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.42 (bs, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 4.56 (bs, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.46 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.75-1.05 (m, 13H).
A02M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.00 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 4.70 (bs, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.25 (bs, 3H), 1.91 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).
A04M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.16 (bs, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 4.69 (bs, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.21 (bs, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).
A06M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 4.70 (bs, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.29 (bs, 3H), 1.92 (m, 2H), 0.89 (m, 2H).
A07M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 4.72 (bs, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.26 (bs, 3H), 1.92 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).
A10M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.18 (bs, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.66 (bs, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.23 (bs, 3H), 1.91 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).
A14M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.98 (bs, 1H), 10.66 (s, 1H), 4.56 (bs, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.21 (bs, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.82 (m, 4H).
A17M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.17 (bs, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.66 (bs, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).

00261
202

A18M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.17 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.42 (m, 7H), 4.67 (bs, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).
A19M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.17 (bs, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.66 (bs, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.96 (m, 2H).
A01M2B09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.13 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.65 (bs, 2H), 3.08 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.53 (m, 6H), 0.96 (m, 2H).
A01M2B10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10 (bs, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.70 (bs, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 0.96 (m, 2H).
A01M2B11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.15 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.65 (bs, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.94 (m, 5H).
A01M2B12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.88 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.66 (bs, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.65 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.94 (m, 2H).
A01M2B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.33 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.65 (bs, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.65 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).
A48M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.55 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), .7.85 (m, 3H), 10.7 (bs, 1H), 12.5 (bs, 1H).
A30M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 10.89 (bs, 1H), 12.42 (bs, 1H).
A38M2B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.96 (m, 2H), 1.91 (bs, 2H), 2.23 (bs,

	3H), 2.37 (bs, 4H), 3.13 (bs, 4H), 3.86 (s, 6H), 4.69 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.66 (bs, 2H), 10.76 (s, 1H), 12.14 (bs, 1H).
A54M1B08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 4.59 (bs, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 12.50 (bs, 1H).
A04M1B12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (m, 2H), 1.4-1.75 (m, 9H), 2.62 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 4.46 (t, 1H), 4.56 (bs, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 12.43 (s, 1H).
A01M1B12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.66 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 4.54 (bs, 2H), 7.35 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 10.92 (s, 1H), 12.4 (bs, 1H).
A48M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 10.7 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.8 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 4.4 (bs, 2H), 4.3 (t, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
A30M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.56 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.46 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 1.45-1.95 (m, 11H), 1.17 (m, 2H).
A23M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 4.61 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.46 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.45-1.85 (m, 8H), 1.52 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).
A14M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.23 (bs, 1H), 10.64 (s, 1H), 4.42 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.4 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.78 (m, 4H).
A04M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.43 (bs, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 4.56 (bs, 2H), 4.34 (t, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 8H), 1.53 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

00283
204

A16M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.56 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.48-3.20 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 1.72-1.09 (m, 13H).
A22M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.40 (bs, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.3-8.4 (m, 7H), 4.65 (bs, 2H), 4.33 (t, 1H), 3.44 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
A13M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.15 (m, 2 H) 1.40 (q, *J*=6.54 Hz, 2 H) 1.51 (m, 1 H) 1.59 (s, 6 H) 1.68 (m, 2 H) 1.79 (m, 1 H) 1.91 (m, 1 H) 2.07 (m, 2 H) 2.17 (m, 2 H) 2.61 (t, *J*=12.13 Hz, 2 H) 3.24 (m, 1 H) 3.39 (d, *J*=14.75 Hz, 2 H) 3.47 (m, 2 H) 4.35 (m, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 10.19 (s, 1 H) 12.22 (s, 1 H)
A21M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (m, 2 H) 1.40 (q, *J*=6.71 Hz, 2 H) 1.55 (m, 1 H) 1.64 (s, 6 H) 1.69 (d, *J*=12.80 Hz, 2 H) 2.62 (m, 2 H) 3.42 (d, *J*=11.83 Hz, 2 H) 3.47 (m, 2 H) 4.35 (t, *J*=5.12 Hz, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 6.62 (m, 1 H) 7.83 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=9.39 Hz, 2 H) 8.15 (d, *J*=8.17 Hz, 2 H) 8.65 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 10.94 (s, 1 H) 12.43 (s, 1 H)
A25M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02 (bs, 1H), 8.82 (bs, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.0 (bs, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.57 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).
A27M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (bs, 1H), 9.02 (bs, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.34 (t, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.58 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
A24M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.03 (bs, 1H), 8.79 (bs, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.92 (bs, 1H), 4.39 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).
A26M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.99 (bs, 1H), 8.66 (bs, 1H), 6.56 (bs, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.05 (m, 2H),

	2.56 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.57 (m, 7H), 1.46 (m, 4H), 1.14 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).
A12M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.92 (d, *J*=6.46 Hz, 6 H) 1.12 (m, 2 H) 1.39 (q, *J*=6.58 Hz, 2 H) 1.54 (m, 1 H) 1.59 (s, 6 H) 1.67 (d, *J*=14.51 Hz, 2 H) 2.06 (m, 1 H) 2.16 (d, *J*=6.95 Hz, 2 H) 2.60 (m, 2 H) 3.38 (m, 2 H) 3.46 (m, 2 H) 4.35 (t, *J*=5.12 Hz, 1 H) 4.46 (s, 2 H) 10.30 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H)
A54M1B13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.15 (m, 2 H) 1.40 (q, *J*=6.63 Hz, 2 H) 1.53 (m, 1 H) 1.64 (s, 6 H) 1.68 (d, *J*=12.93 Hz, 2 H) 2.62 (t, *J*=11.89 Hz, 2 H) 3.42 (d, *J*=11.22 Hz, 2 H) 3.46 (m, 2 H) 4.35 (t, *J*=4.88 Hz, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 7.77 (t, *J*=8.72 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=6.10 Hz, 1 H) 8.30 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 11.21 (s, 1 H) 12.49 (s, 1 H)
A01M1B27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.86 (t, 3 H), 1.27 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1.61 (s, 6H), 3.0 (m, 2 H), 4.41 (m, 2 H), 5.98 (bs, 1H), 7.31 (m, 2 H), 8.06 (m, 2 H), 10.86 (s, 1 H) 12.39 (s, 1 H).
A01M2B27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.78 (m, 2 H), 0.86 (t, 3 H), 1.27 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 3.0 (m, 2 H), 4.41 (m, 2 H), 5.98 (bs, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 8.05 (m, 2 H), 10.86 (s, 1 H) 12.38 (s, 1 H).
A01M1B28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.00 (t, 3 H), 1.62 (s, 6H), 3.04 (m, 2 H), 4.42 (m, 2 H), 6.01 (bs, 1H), 7.30 (m, 2 H), 8.07 (m, 2 H), 10.85 (s, 1 H) 12.38 (s, 1 H).
A55M1B28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.00 (t, 3 H), 1.49 (d, *J*=7.50 Hz, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 3.01 (m, 2 H), 4.04 (q, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 5.99 (bs, 1H), 7.48 (m, 3 H), 7.87 (m, 4 H), 10.61 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H).
A01M2B28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.78 (m, 2 H), 0.99 (m, 3 H), 2.06 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 4.56 (m, 2 H), 6.14 (bs, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 8.07 (m, 2 H), 10.88 (s, 1 H) 12.09 (s, 1 H).
A48M2B28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.74 (m, 2 H), 0.96 (m, 3 H), 2.03 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 5.68 (bs, 1 H), 6.06 (bs, 1 H), 7.4-8.0 (m, 7 H), 10.70 (s, 1 H).

00265
206

A01M1B49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06 (d, *J*=6.55 Hz, 6 H), 1.61 (s, 6 H), 3.78 (m, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 5.66 (m, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 8.06 (m, 2 H), 10.85 (s, 1 H) 12.39 (s, 1 H).
A48M1B49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.01 (d, *J*=6.5 Hz, 6 H), 1.56 (s, 6 H), 3.76 (m, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 5.66 (m, 1H), 7.47 (m, 3 H), 7.78 (m, 1 H), 7.85 (m, 3 H), 10.67 (s, 1 H) 12.24 (s, 1 H).
A01M2B49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.81 (m, 2 H), 1.09 (d, *J*=6.64 Hz, 6 H), 2.09 (m, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 5.85 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H), 10.92 (s, 1 H) 11.76 (s, 1 H).
A01M1B55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.57 (m, 2 H), 1.63 (s, 6 H), 1.73 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 2.64 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 4.56 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 8.09 (m, 2 H), 10.92 (s, 1 H) 12.45 (s, 1 H).
A01M2B55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.96 (m, 2H), 1.55 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 2.34 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 4.67 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H), 10.98 (s, 1 H) 12.19 (s, 1 H).

Ejemplo 21

Varios compuestos de la invención de fórmula (Ia) o (Ib), son preparados como se reportó anteriormente, también se caracterizaron por medios de técnicas de HPLC/Masa, a través del tiempo de retención (t.r.) y Masa $[M+H]^+$.

Las condiciones operativas se reportan adelante:

Método 1 HPLC/MS

El equipo de HPLC consistió de un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA y espectrómetro de masa cuadrupolo sencillo ZQ mod. Micromass, equipado con una fuente de ión de electrorociado (ESI). Se suministraron instrumentos de control, adquisición de datos y procesamiento de datos por Software Millennium 4.0 y MassLynx 3.5.

Se llevó a cabo HPLC a 25° C en una proporción de flujo de 1 ml/min utilizando columna (4,6 x 50 mm, 3,5 µm) Waters X Terra RP18. La fase A móvil fue 5 mM de amortiguador de acetato de amonio (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B fue H_2O acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90% de B en 8 minutos luego mantenido 90% de B 2 minutos. El volumen de inyección fue 10 µl.

El espectómetro de masa fue operado en modo de ión positivo y negativo, el voltaje de los capilares se estableció en 2,5 KB; la temperatura de la fuente fue de 120° C; el cono fue de 10 V; exploración completa, se estableció rango de masa de 100 a 800 amu.

Método 2 HPLC/MS

El equipo de HPLC consistió de un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA 996 y espectrómetro de masa cuadrupolo sencillo ZQ mod. Micromass, equipado con una fuente de ión de electrorociado (ESI). Se suministraron

instrumentos de control, adquisición de datos y procesamiento de datos por Software Millennium 4.0 y MassLynx 3.5.

Se llevó a cabo HPLC a 25° C en una proporción de flujo de 1 ml/min utilizando columna (4,6 x 50 mm, 3,5 µm) Waters X Terra RP18. La fase A móvil fue 5 mM de amortiguador de acetato de amonio (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B fue H_2O acetonitrilo (5:95); el gradiente fue de 10 a 90% de B en 4 minutos luego mantenido 90% de B 1 minutos. El volumen de inyección fue 10 µl.

El espectrómetro de masa fue operado en modo de ión positivo y negativo, el voltaje de los capilares se estableció en 2,5 KB; la temperatura de la fuente fue de 120° C; el cono fue de 10 V; exploración completa, se estableció rango de masa de 100 a 800 amu.

Método 3 HPLC/MS

Se registró el espectro de masa sobre un espectrómetro de masa de trampa de ión LCQ Finnigan utilizando la técnica de ionización de electrorociado (ESI) con detección de ión positivo y negativo. El espectrómetro de masa se conectó directamente a un sistema HPLC SSP4000 (Thermo Separation), equipado con un auto-muestreador LcPal (CTC Analytics) y un detector PDA 6000LP UV (Thermo Separation). Los instrumentos de control, adquisición de datos y procesamiento de datos

00268
209

fueron ejecutados mediante el uso de Software Xcalibur 1.2. El análisis HPLC fue llevado a cabo a temperatura ambiente en un índice de flujo de 1 ml/min utilizando columna (4,6 x 50 mm, 3,5 µm) Waters X Terra RPC18.

La fase A móvil fue 5 mM de amortiguador de acetato de amonio (pH 5,5 con ácido acético): acetonitrilo 90:10, y la fase móvil B fue 5 mM de amortiguador de acetato de amonio (pH 5,5 con ácido acético):acetonitrilo 10:90; el gradiente fue de 0 a 100% de B en 7 minutos luego mantenido 100% de B durante 2 minutos antes de re-equilibrio. El tiempo LC total es 12 minutos. El volumen de inyección fue de 10 µl. La detección UV se desarrolló entre 215 y 400 nm.

Los iones fueron generados bajo las siguientes condiciones: voltaje de rociador ESI 4,0 kV, la temperatura de los capilares calentados a 255° C, contenido de gas nitrógeno con una presión de 5,0 Bar. Se utilizó un modo de detección de exploración completa (de 50 a 1000 amu) con un análisis MS/MS del ión más intenso (energía de colisión normalizada: 35%).

Detección UV: 215-400 nm

Método 4 HPLC/MS

El sistema HPLC utilizado (Alliance 2790, con automuestreador termoestablecido y válvula de desvío LabPro, detector UV 2487

e interfaz satin, espectrómetro de masa ZQ con interfaz ESI) es un producto de Waters Inc., Milford, Massachussets. El mod. Detector de nitrógeno quimoluminiscente (CLND) 8060 es un producto de ANTEK Instruments Inc., Houston, Texas. El manejador de líquido Miniprep 75 es un producto de Tecan Group Ltd., Maennedorf, Suiza.

Las condiciones cromatográficas utilizadas son como sigue: el índice de flujo se estableció en 1 mL/min. Las dos fases móviles (fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico, fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en metanol) se emplearon para correr en 10 min un gradiente lineal de 5% de B a 95 % de B, que se mantuvo por 2 minutos, y seguido por reequilibrio en 5% de B para los siguientes 3 minutos. El tiempo de corrida fue 15 min. El volumen de inyección 10 µL, temperatura de automuestreo 25° C, longitud de onda de detección 220 nm.

Como se reportó en la siguiente tabla VI, algunos otros compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) fueron preparados, cada uno identificado a través del sistema de codificación A-M-B mencionado anteriormente, y además caracterizado a través del HPLC/Masa, de acuerdo con las condiciones experimentales reportadas anteriormente.

El espectómetro de masa fue operado en modo de ión positivo y negativo, el voltaje de los capilares se estableció en 2,5 KB; la temperatura de la fuente fue de 120° C; el cono fue de

10 V; exploración completa, se estableció rango de masa de 100 a 800 amu.

Tabla VI

Compuesto	Método HPLC	t.r. (min)	$[M+H]^+$
A01M1B09	3	4.60	386.0
A01M1B10	3	3.52	388.0
A01M1B11	1	5.55	400.5
A01M1B16	1	2.82	416.5
A01M1B18	1	3.06	455.5
A01M1B23	3	2.71	408.0
A01M1B24	3	5.05	434.0
A01M1B25	3	3.10	376.0
A01M1B26	3	2.80	362.1
A01M1B29	1	4.00	431.5
A01M1B30	1	3.39	402.4
A01M1B31	1	2.60	431.5
A01M1B32	3	6.07	430.0
A01M1B33	3	3.67	416.0
A01M1B35	1	3.66	402.4
A01M1B36	1	2.70	401.5
A01M1B37	1	4.75	404.4
A01M1B38	1	2.76	401.5
A01M1B40	1	2.74	475.5
A01M1B41	3	4.75	510.1
A01M1B42	1	3.79	480.5
A01M1B46	3	2.68	419.0
A01M1B49	3	3.67	360.0
A02M1B11	2	2.35	400.5
A02M1B16	2	1.09	415.5
A02M1B18	2	1.16	455.5
A02M1B29	2	1.64	431.5
A02M1B30	2	1.36	402.4
A02M1B31	2	0.96	431.5
A02M1B35	2	1.48	402.4
A02M1B36	2	1.01	401.5
A02M1B37	2	1.96	404.4
A02M1B38	2	1.03	401.5
A02M1B40	2	1.01	475.5
A02M1B42	2	1.59	480.5
A04M1B09	1	5.02	404.4
A04M1B10	1	3.77	406.4
A04M1B11	1	5.57	418.5
A04M1B25	1	3.25	394.4

A04M1B27	1	4.72	392.4
A04M1B28	1	3.68	364.4
A04M1B30	1	3.34	420.4
A04M1B33	1	3.88	434.5
A04M1B34	1	3.40	447.5
A04M1B41	1	5.25	528.5
A04M1B49	1	4.18	378.4
A05M1B11	1	6.03	418.5
A05M1B18	1	3.08	473.5
A05M1B29	1	4.30	449.5
A05M1B30	1	0.72	420.4
A05M1B31	1	2.66	449.5
A05M1B35	1	4.00	420.4
A05M1B36	1	2.83	419.4
A05M1B37	1	5.17	422.4
A05M1B38	1	2.79	419.4
A05M1B40	1	2.82	493.5
A05M1B42	1	4.07	498.5
A06M1B11	1	6.09	416.9
A06M1B16	1	3.17	431.9
A06M1B18	1	3.39	472.0
A06M1B29	1	4.42	447.9
A06M1B31	1	2.99	447.9
A06M1B36	1	3.04	417.9
A06M1B39	1	3.15	447.0
A06M1B40	1	3.08	492.0
A06M1B42	1	4.17	497.0
A07M1B11	2	3.07	450.5
A07M1B16	2	1.78	466.5
A07M1B18	2	1.86	505.6
A07M1B29	2	2.36	481.5
A07M1B30	2	2.11	452.4
A07M1B31	2	1.69	481.5
A07M1B35	2	2.24	452.4
A07M1B36	2	1.72	451.5
A07M1B37	2	2.73	454.4
A07M1B38	2	1.71	451.5
A07M1B40	2	1.73	525.5
A07M1B42	2	2.25	530.5
A10M1B11	1	3.83	388.5
A10M1B16	1	2.56	403.5
A10M1B18	1	2.58	443.6
A10M1B29	1	3.76	419.5

A10M1B30	1	3.13	390.5
A10M1B31	1	2.24	419.5
A10M1B37	1	4.45	392.5
A10M1B38	1	2.35	389.5
A10M1B40	1	2.34	463.6
A10M1B42	1	3.54	468.6
A12M1B09	1	4.43	348.5
A12M1B10	1	3.18	350.4
A12M1B25	1	2.71	338.4
A12M1B28	1	3.08	308.4
A12M1B31	1	1.89	393.5
A12M1B33	1	3.40	378.5
A12M1B41	1	4.80	472.6
A12M1B49	1	3.56	322.4
A13M1B09	1	4.24	346.4
A13M1B10	1	2.98	348.4
A13M1B11	1	4.82	360.5
A13M1B25	1	2.52	336.4
A13M1B28	1	2.86	306.4
A13M1B30	1	2.66	362.4
A13M1B31	1	1.86	391.5
A13M1B33	1	3.22	376.5
A13M1B41	1	4.67	470.6
A13M1B49	1	3.37	320.4
A14M1B09	1	3.80	332.4
A14M1B10	1	2.67	334.4
A14M1B11	4	8.32	348.2
A14M1B30	1	2.28	348.4
A14M1B31	1	1.39	377.5
A14M1B33	1	2.87	362.4
A14M1B34	1	2.41	375.4
A14M1B35	1	2.52	348.4
A14M1B41	1	4.30	456.5
A14M1B49	1	2.94	306.4
A16M1B09	1	5.93	452.4
A16M1B10	1	4.78	454.4
A16M1B11	1	6.43	466.5
A16M1B25	1	4.27	442.4
A16M1B28	1	4.73	412.4
A16M1B30	1	4.32	468.4
A16M1B31	1	3.37	497.5
A16M1B32	1	5.20	496.5
A16M1B33	1	4.82	482.5

A16M1B34	1	4.34	495.5
A16M1B36	1	4.60	468.4
A16M1B49	1	5.15	428.4
A17M1B11	2	3.37	474.6
A17M1B16	2	2.29	489.6
A17M1B18	2	2.33	529.7
A17M1B29	2	2.60	505.6
A17M1B30	2	2.39	476.5
A17M1B31	2	2.08	505.6
A17M1B35	2	2.53	476.5
A17M1B36	2	2.08	475.6
A17M1B37	2	3.01	478.5
A21M1B09	1	4.92	434.5
A21M1B10	1	3.78	436.5
A21M1B25	1	3.33	424.5
A21M1B28	1	3.71	394.4
A21M1B31	1	2.66	479.6
A21M1B33	1	3.90	464.5
A21M1B49	1	4.13	408.5
A22M1B09	1	5.54	418.5
A22M1B10	1	4.65	420.5
A22M1B11	1	6.05	432.5
A22M1B25	1	3.81	408.5
A22M1B27	1	5.27	408.5
A22M1B28	1	4.33	378.4
A22M1B30	1	3.86	434.5
A22M1B31	1	2.92	463.6
A22M1B32	1	4.81	462.6
A22M1B33	1	4.40	448.5
A22M1B34	1	3.90	461.5
A22M1B35	1	4.46	434.5
A22M1B41	1	4.11	542.6
A22M1B49	1	4.77	392.5
A23M1B09	1	5.91	418.5
A23M1B10	1	4.87	420.5
A23M1B11	1	6.45	432.5
A23M1B25	1	4.16	408.5
A23M1B27	1	5.56	406.5
A23M1B28	1	4.82	378.4
A23M1B30	1	4.20	434.5
A23M1B31	1	3.21	463.6
A23M1B32	1	5.13	462.6
A23M1B33	1	4.72	448.5

A23M1B34	1	4.24	461.5
A23M1B35	1	4.49	434.5
A23M1B41	1	5.98	542.6
A23M1B49	1	5.05	392.5
A24M1B09	1	5.02	411.5
A24M1B10	1	3.91	413.5
A24M1B28	1	3.87	371.5
A24M1B31	1	2.73	456.6
A24M1B33	1	4.05	441.5
A24M1B49	1	4.28	385.5
A25M1B09	1	4.65	397.5
A25M1B10	1	3.53	399.5
A25M1B25	1	3.13	387.5
A25M1B28	1	3.48	357.4
A25M1B30	1	3.20	413.5
A25M1B31	1	2.26	442.5
A25M1B33	1	3.47	427.5
A25M1B41	1	4.94	521.6
A25M1B49	1	3.91	371.5
A26M1B09	1	3.87	349.4
A26M1B10	1	2.72	351.4
A26M1B28	1	2.62	309.4
A26M1B33	1	3.00	379.5
A26M1B49	1	3.06	323.4
A27M1B09	1	5.34	401.5
A27M1B10	1	4.13	403.4
A27M1B25	1	3.65	391.4
A27M1B31	1	2.85	446.5
A27M1B33	1	4.22	431.5
A27M1B49	1	4.52	375.4
A30M1B09	1	4.78	368.5
A30M1B10	1	3.53	370.4
A30M1B11	1	5.33	382.5
A30M1B25	1	3.04	358.4
A30M1B27	1	4.45	356.4
A30M1B28	1	3.43	328.4
A30M1B30	1	3.13	384.4
A30M1B31	1	2.27	413.5
A30M1B33	1	3.69	398.5
A30M1B34	1	3.21	411.5
A30M1B35	1	3.38	384.4
A30M1B41	1	5.06	492.6
A30M1B49	1	3.91	342.4

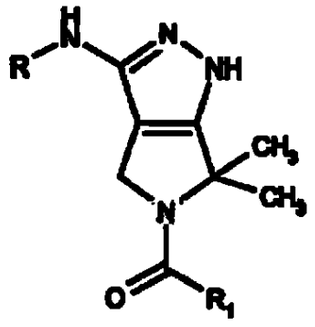
A48M1B09	3	5.90	432.1
A48M1B10	3	4.18	434.1
A48M1B23	3	3.38	452.1
A48M1B24	3	3.78	480.1
A48M1B25	3	3.83	422.1
A48M1B26	3	3.48	408.2
A48M1B30	3	4.00	448.2
A48M1B31	3	3.22	477.1
A48M1B32	3	4.28	476.3
A48M1B33	3	4.23	462.1
A48M1B40	3	3.33	521.3
A48M1B41	3	4.72	556.2
A48M1B46	3	3.43	465.1
A48M1B49	3	4.77	406.1
A53M1B09	1	3.10	417.5
A53M1B26	1	2.02	377.5
A53M1B49	1	2.37	391.5
A54M1B09	1	5.87	436.4
A54M1B10	1	4.65	436.4
A54M1B11	4	9.71	450.1
A54M1B25	1	4.14	426.4
A54M1B26	1	4.60	396.4
A54M1B31	1	3.22	481.5
A54M1B33	1	4.70	466.5
A54M1B34	1	4.20	479.5
A54M1B35	1	4.46	452.4
A54M1B41	1	5.93	560.6
A54M1B49	1	5.05	410.4
A01M2B11	2	2.75	398.5
A01M2B16	2	1.40	413.5
A01M2B18	2	1.50	453.5
A01M2B29	2	2.08	429.5
A01M2B30	2	1.71	400.4
A01M2B31	2	1.27	429.5
A01M2B35	2	1.84	400.4
A01M2B36	2	1.31	399.2
A01M2B37	2	2.33	402.4
A01M2B38	2	1.34	399.4
A01M2B40	2	1.34	473.5
A01M2B42	2	1.93	476.5
A06M2B09	1	5.52	400.9
A06M2B11	1	6.04	414.9
A06M2B16	1	2.95	429.9

A08M2B18	1	3.16	470.0
A08M2B29	1	4.57	445.9
A08M2B30	1	3.82	416.9
A08M2B31	1	2.90	445.9
A08M2B35	1	4.06	416.9
A08M2B36	1	2.94	415.9
A08M2B37	1	5.20	418.9
A08M2B38	1	3.00	415.9
A08M2B40	1	3.09	490.0
A07M2B11	2	3.10	448.5
A07M2B16	2	1.80	483.5
A07M2B18	2	1.90	503.5
A07M2B29	2	2.46	479.5
A07M2B30	2	2.13	450.4
A07M2B31	2	1.71	479.5
A07M2B35	2	2.26	450.4
A07M2B36	2	1.74	449.4
A07M2B37	2	2.75	452.4
A07M2B38	2	1.78	449.4
A07M2B40	2	1.76	523.6
A07M2B42	2	2.29	528.5
A17M2B16	2	2.10	487.6
A17M2B18	2	2.17	527.6
A17M2B29	2	2.73	503.6
A17M2B30	2	2.40	474.5
A17M2B31	2	2.01	503.6
A17M2B35	2	2.56	474.5
A17M2B36	2	2.03	473.5
A17M2B37	2	3.05	476.5
A17M2B38	2	2.07	473.5
A17M2B40	2	2.04	547.6
A17M2B42	2	2.55	552.6

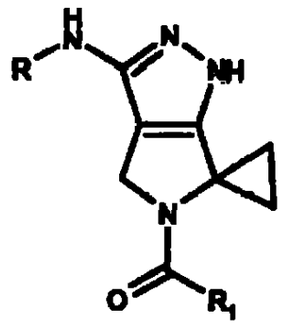
00277
218

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar desordenes proliferativos de célula causados por y/o asociados con una actividad de quinasa dependiente del ciclo de célula alterado, al administrar a un mamífero necesitado de éste una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

en donde **R** es un grupo $-COR^a$, $-CONHR^a$ o $-CONR^aR^b$ en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o; junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R^a y R^b pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo o un grupo heteroatómico adicional seleccionado entre N, NH, O o S;

R_1 es seleccionado del grupo que consiste de:

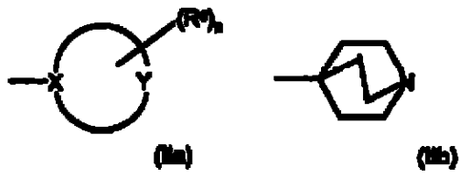
00278
219

a) alquilo C_3-C_4 recto o ramificado;

b) cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o alquil-cicloalquilo en donde la porción cicloalquilo comprende cualquier grupo cicloalquilo C_3-C_6 y en donde la porción alquilo comprende cualquier grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado:

c) 3-metiltienil-2-ilo; 2-tienilo; fenilo; 2,6-difluorofenilo; 4-(aminosulfonil)fenilo; 4-(dimetilaminometil)fenilo; 4-(4-metilpiperazinil)metil-fenilo;

d) un grupo de fórmula (IIa) o (IIb):

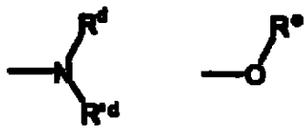


en donde, en la fórmula (IIa),el ciclo representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros en donde X, directamente ligado al resto de la molécula, representa un átomo de carbono o nitrógeno; Y es un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre o este es un grupo NH, siempre y cuando al menos uno de X y Y sea diferente a un átomo de carbono; R^c es independientemente uno del otro y en una cualquiera de las posiciones libres del

220
00279

anillo heterocíclico de la fórmula (IIa), un átomo de halógeno o un grupo hidroxi o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, aminocarbonilo, carboxi, oxo(=O), alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo; y n es 0 o un entero de 1 a 4;

e) un grupo de fórmula (IIc) o (IId):



(IIc) (IId)

en donde R^d, R'^d y R^e representan, lo mismo o diferente e independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxi(-OH), aminocarbonilo ($-CONH_2$) o metilaminocarbonilo ($-CONCH_3$);

siempre y cuando en la fórmula (Ia), cuando R_1 es un grupo de fórmula (IIc) y uno de R^d o R'^d es un átomo de hidrógeno mientras el otro de R^d o R'^d es etilo o n-butilo, entonces R es diferente de $-COR^a$ con R^a como 3-bromofenilo, benzilo, 4-terc-butilfenilo, 4-terc-

butilfenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, ciclopropilo o 2-naftilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el desorden proliferativo de células se selecciona del grupo que consiste de cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y desordenes neurodegenerativos.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma, carcinoma de célula escamosa, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular tiroide, y sarcoma Kaposi.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el desorden proliferativo de las células se selecciona del grupo que consiste de hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosis familiar, neuro-fibromatosis, soriasis, proliferación de célula lisa vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 que provee angiogénesis de tumor e inhibición de metastasis.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 que suministra tratamiento de rechazo de transplante de órgano y enfermedad de huésped versus injerto.

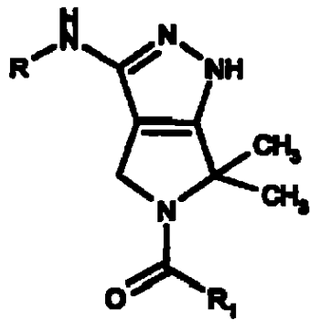
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1 que suministra tratamiento y prevención de alopecia inducida por radioterapia o inducida por quimioterapia.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además someter al mamífero necesitado de esto a una terapia de radiación o a un régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

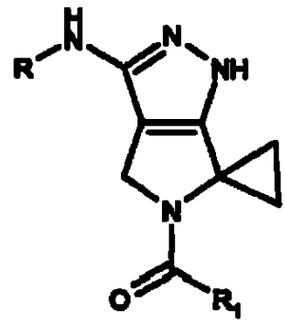
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el mamífero necesitado de esto es un humano.

10. Un método para inhibir la actividad de quinasa dependiente de ciclina que comprende poner en contacto dicha quinasa con una cantidad efectiva de un compuesto como se definió en la reivindicación 1.

11. Un compuesto representado por la fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

En donde **R** es un grupo $-COR^a$, $-CONHR^a$ o $-CONR^aR^b$ en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o; junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R^a y R^b pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo o un grupo heteroatómico adicional seleccionado entre N, NH, O o S;

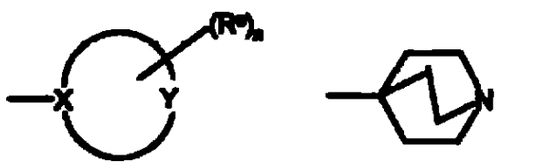
R_1 es seleccionado del grupo que consiste de:

a) alquilo C_3-C_4 de cadena recta o ramificada;

b) cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o alquil-cicloalquilo en donde la porción cicloalquilo comprende cualquier grupo cicloalquilo C_3-C_6 y en donde la porción alquilo comprende cualquier grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado;

c) 3-metiltienil-2-ilo; 2-tienilo; fenilo; 2,6-difluorofenilo; 4-(aminosulfonil)fenilo; 4-(dimetilaminometil)fenilo; 4-(4-metilpiperazinil)metil-fenilo;

d) un grupo de fórmula (IIa) o (IIb):



(IIa) (IIb)

en donde, en la fórmula (IIa), el ciclo representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros en donde X, directamente ligado al resto de la molécula, representa un átomo de carbono o nitrógeno; Y es un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre o es un grupo NH, siempre y cuando al menos uno de X y Y sea diferente a un átomo de carbono; R^c es, independientemente uno del otro y en una cualquiera de las posiciones libres del anillo heterocíclico de la fórmula (IIa), un átomo de halógeno o un grupo hidroxi o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, aminocarbonilo, carboxi, oxo (=O), alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo; y n es 0 o un entero de 1 a 4;

e) un grupo de fórmula (IIc) o (IId):



(IIc) (IId)

En donde R^d, R'^d y R^e representan, lo mismo o diferente e independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxi (-OH), aminocarbonilo ($-CONH_2$) o metilaminocarbonilo ($-CONCH_3$);

Siempre y cuando en la fórmula (Ia), cuando R_1 es un grupo de fórmula (IIc) y uno de R^d o R'^d es un átomo de hidrógeno mientras el otro de R^d o R'^d es etilo o n-butilo, entonces R es diferente de $-COR^a$ con R^a como 3-bromofenilo, benzilo, 4-terc-butilfenilo, 4-terc-butilfenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, ciclopropilo o 2-naftilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

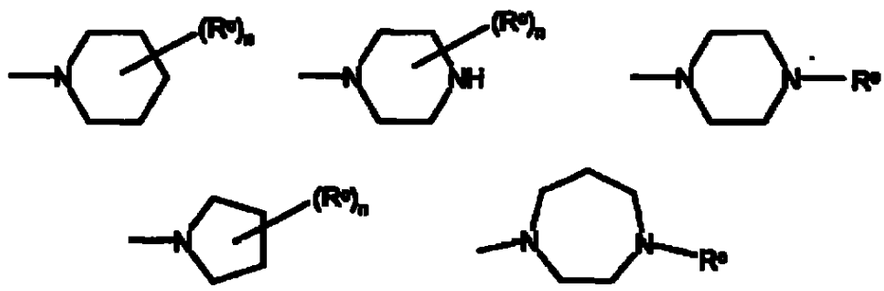
12. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) de acuerdo con la reivindicación 11 en donde R es un grupo $-COR^a$, R^a es como se definió en la reivindicación 11 y R_1 es terc-butilo.

00285

13. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) de acuerdo con la reivindicación 11 en donde R es un grupo $-CONHR^a$, R^a es como se definió en la reivindicación 11 y R_1 es terc-butilo.

14. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) de acuerdo con la reivindicación 11 en donde R es un grupo $-CONR^aR^b$, R^a y R^b son como se definió en la reivindicación 11 y R_1 es terc-butilo.

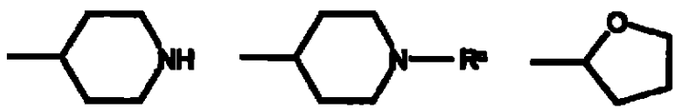
15. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) de acuerdo con la reivindicación 11 en donde R es como se definió en la reivindicación 11 y R_1 es un grupo de fórmula (IIa) seleccionado de:



En donde n y R^c son como se definió en la reivindicación 11.

16. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) de acuerdo con la reivindicación 11 en donde R es como se definió en la reivindicación 11 y R_1 es un grupo de fórmula (IIa) seleccionado de:

00296



En donde R^c es como se definió en la reivindicación 11.

17. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R es un grupo $-COR^a$ con R^a como 4-fluorofenilo o ciclobutilo, y R_1 es como se definió en la reivindicación 11.

18. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 11 en donde R es como se definió en la reivindicación 11 y R_1 es un grupo seleccionado de terc-butilo, 1-metil-piperidil-4-ilo, 1-metil-piperazinil-4-ilo, 2-(R,S)-tetrahidrofuranil-2-ilo, 2-(R)-tetrahidrofuranil-2-ilo o 2-(S)-tetrahidrofuranil-2-ilo.

19. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), de acuerdo con la reivindicación 11, en donde cualquiera de R^a, R^b y R^c es un grupo, como se definió en la reivindicación 11, opcionalmente adicionalmente sustituido en una o más de sus posiciones libres, por grupos independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo, alquilo polifluorinado, alcoxi polifluorinado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, hidroxi,

00287

alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilenedioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, alquilideneaminooxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, ariltio y alquiltio.

20. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que consiste de:

N-{6,6-dimetil-5-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}ciclobutanocarboxamida;

N-[5-(2,2-dimetilpropanoil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida;

N-[5-(2,2-dimetilpropanoil)-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropan-3-il]-4-fluorobenzamida;

N-{6,6-dimetil-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

N-{6,6-dimetil-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

N-{6,6-dimetil-5-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

N-[5-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropan-3-il]-4-fluorobenzamida;

N-{6,6-dimetil-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2,4,5,6-tetrahidro pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

N-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-6-espirociclopropan-3-il]-4-fluorobenzamida;

00289
230

4-Cloro-N-[6,6-dimetil-5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piperidina-1-carbonil)-1,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-benzamida

21. Cualquier compuesto de fórmula (Ia) y (Ib), opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, como específicamente se identifica en las tablas III, IV, V y VI de la sección experimental.

22. El compuesto A13-M1-B03 de fórmula (Ia) en donde R es un grupo $-COR^a$ con R^a como ciclobutilo y R_1 es un grupo de fórmula (IIa) que corresponde a 1-metil-piperidil-4-ilo, como tal o en la forma de clorhidrato o sal de mesilato.

23. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) como se definió en la reivindicación 11, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, cuyo proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb)

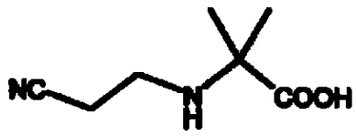


(IIIa)

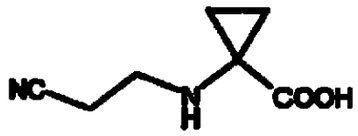


(IIIb)

Con acrilonitrilo con el fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (IVa) o (IVb)

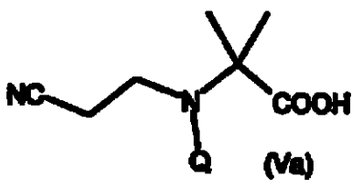


(IVa)

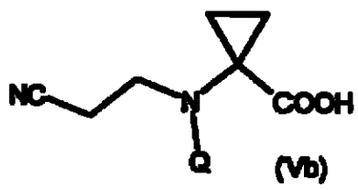


(IVb)

b) proteger el grupo amino del compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) con el fin de obtener el derivado corrspondiente (Va) o (Vb)



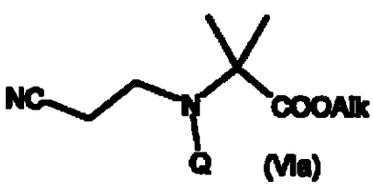
(Va)



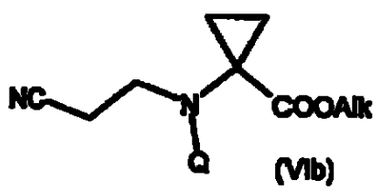
(Vb)

En donde Q es un grupo protector amino adecuado;

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) con un agente alquilatante adecuado con el fin de obtener el derivado de éster correspondiente de fórmula (VIa) o (VIb)



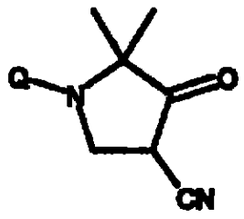
(VIa)



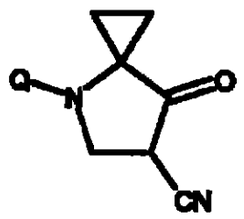
(VIb)

En donde Alk representa un grupo alquilo C_1-C_4 adecuado;

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) con hidruro de sodio (NaH) con el fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (VIIa) o (VIIb)

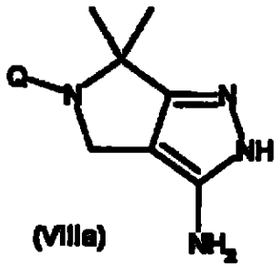


(VIIa)

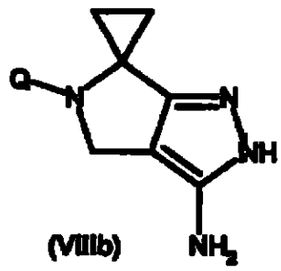


(VIIb)

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) con hidrato de hidrazina con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb)



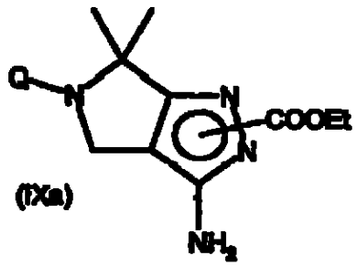
(VIIIa)



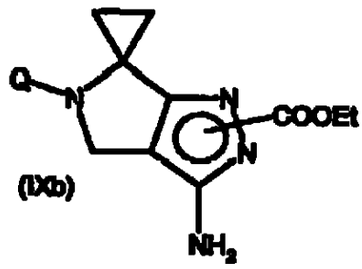
(VIIIb)

f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) con cloroformato de etilo con el fin de obtener el derivado de fórmula (IXa) o (IXb), cada uno en cualquiera de dos formas regioisoméricas

00282
233



(IXa)



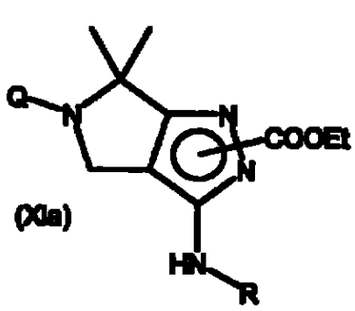
(IXb)

y hacer reaccionar los compuestos de fórmula (IXa) o (IXb) de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (g.1), (g.2) o (g.3).

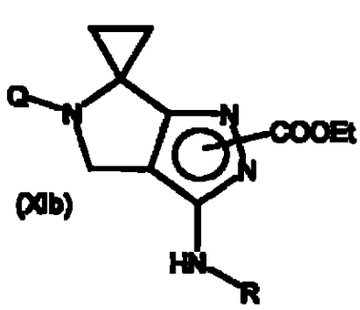
g.1) con un compuesto de fórmula (X)

$$R^aCO\text{-}Z \quad (X)$$

En donde R^a es como se definió en la reivindicación 11 y Z es un átomo de halógeno, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XIa) o (XIb)



(XIa)



(XIb)

En donde R es un grupo $-COR^a$;

g.2) con un compuesto de fórmula (XII)

R^a-NCO (XII)

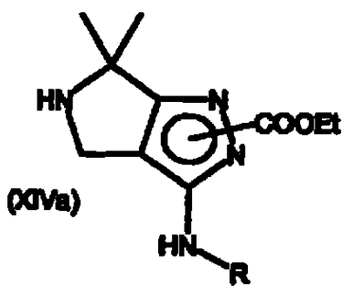
En donde R^a es como se definió en la reivindicación 11, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XIa) o (XIb) en donde R es un grupo $-CONHR^a$; o

g.3) con una amina adecuada de fórmula (XIII) en la presencia de trifosgeno o de un cloroformato adecuado

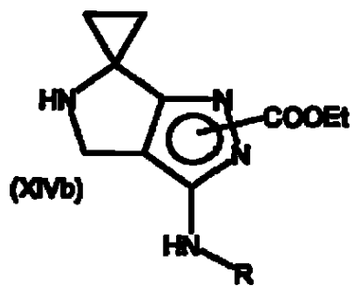
HNR^aR^b (XIII)

En donde R^a y R^b son como se definió en la reivindicación 11, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XIa) o (XIb) en donde R es un grupo $-CONR^aR^b$;

h) desproteger el grupo amino del compuesto de fórmula (XIa) o (XIb) preparado de acuerdo con una cualquiera de las etapas desde (g.1) a (g.3), con el fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (XIVa) o (XIVb)



(XIVa)



(XIVb)

En donde R tiene los significados anteriormente reportados; y hacer reaccionar el compuesto de fórmula

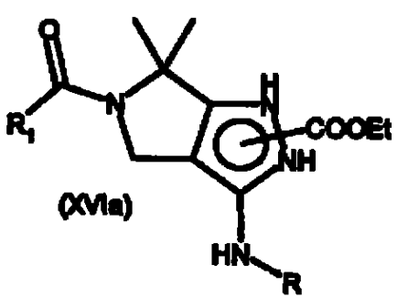
00294
235

(XIVa) o (XIVb) de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (i.1), (i.2), (i.3), o (i.4)

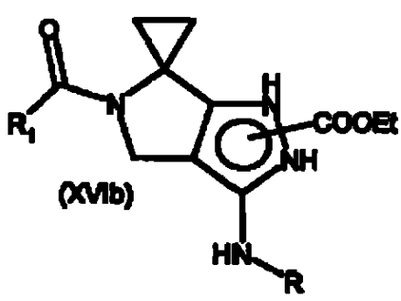
i.1) con un derivado de haluro de acilo de fórmula (XV)

$$R_1\text{-}COZ \quad (XV)$$

En donde R_1 es como se estableció en la reivindicación 11 bajo los grupos (a), (b), (c), (IIa) con X como un átomo de carbono y (IIb), y Z es un átomo de halógeno, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb)



(XVIa)



(XVIb)

En donde R y R_1 son como se definió anteriormente;

i.2) con un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros de fórmula (XVII) o una amina adecuada de fórmula (XVIII), en la presencia de trifosgeno



(XVII)

$HN(R^9)R^{11}$ (XVIII)

00295
236

En donde X es NH y Y, R^c, n, R^d y R'^d son como se definió en la reivindicación 11, con el fin de obtener los compuestos correspondientes de fórmulas (XVIa) o (XVIb) en donde R es como se definió anteriormente y R_1 es un grupo de fórmula (IIa) con X como un átomo de nitrógeno y R, Y, R^c y n como se definió anteriormente, o de fórmula (IIc) en donde R^d y R'^d son como se definió anteriormente;

i.3) con un ácido carboxílico de fórmula (XIX) en la presencia de un agente condensante adecuado

$$R_1\text{-COOH} \quad \text{(XIX)}$$

Con el fin de obtener un compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb) en donde R_1 es como se estableció en la fórmula (Ia) o (Ib) bajo los grupos (a), (b), (c) o es un grupo de fórmula (IIa) con X como un átomo de carbono o de fórmula (IIb), y R, Y, R^c y n son como se definió anteriormente;

i.4) con un compuesto de fórmula (XX)

$$R_1\text{-COZ} \quad \text{(XX)}$$

En donde R_1 es un grupo de fórmula (IId) y Z es un átomo de cloro o bromo, con el fin de obtener el compuesto de

00296
237

fórmula (XVIa) o (XVIb) en donde R es como se definió anteriormente y R_1 es un grupo de fórmula (IId); y

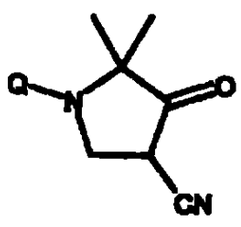
j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb) preparado de acuerdo con una cualquiera de las etapas desde la (i.1) a (i.4) bajo condiciones básicas, con el fin de obtener el derivado correspondiente de fórmula (Ia) o (Ib) en donde R y R_1 son como se definió anteriormente; y, opcionalmente,

k) convertirlos en otros compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente, y/o en sales farmacéuticamente aceptables de estos.

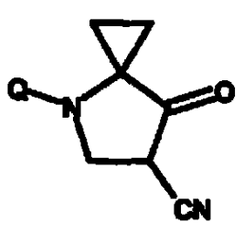
24. El proceso de la reivindicación 23 en donde, en la etapa (b), Q es terc-butoxicarbonilo (boc).

25. El proceso de la reivindicación 23 en donde, en la etapa (c), Alk es metilo.

26. Los compuestos de fórmula (VIIa) o (VIIb)



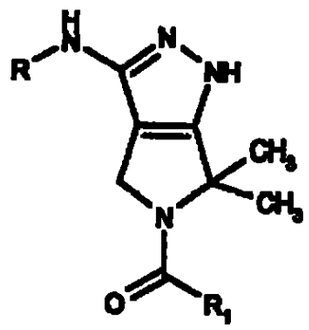
(VIIa)



(VIIb)

En donde Q representa un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como terc-butoxicarbonilo (boc).

27. Una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (Ia)



(Ia)

en donde **R** es un grupo $-COR^a$, $-CONHR^a$ o $-CONR^aR^b$ en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o; junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R^a y R^b pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo o un grupo heteroatómico adicional seleccionado entre N, NH, O o S;

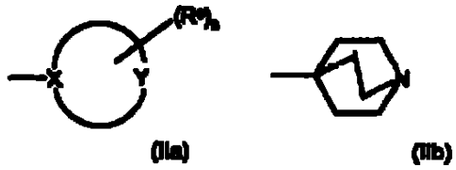
R_1 es seleccionado del grupo que consiste de:

a) alquilo C_3-C_4 recto o ramificado;

b) cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o alquil-cicloalquilo en donde la porción cicloalquilo comprende cualquier grupo cicloalquilo C_3-C_6 y en donde la porción alquilo comprende cualquier grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado:

c) 3-metiltienil-2-ilo; 2-tienilo; fenilo; 2,6-difluorofenilo; 4-(aminosulfonil)fenilo; 4-(dimetilaminometil)fenilo; 4-(4-metilpiperazinil)metil-fenilo;

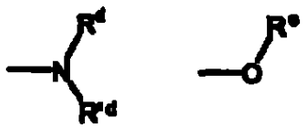
d) un grupo de fórmula (IIa) o (IIb):



en donde, en la fórmula (IIa),el ciclo representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros en donde X, directamente ligado al resto de la molécula, representa un átomo de carbono o nitrógeno; Y es un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre o este es un grupo NH, siempre y cuando al menos uno de X y Y sea diferente a un átomo de carbono; R^c es independientemente uno del otro y en una cualquiera de las posiciones libres del anillo heterocíclico de la fórmula (IIa), un átomo de halógeno o un grupo hidroxi o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o

ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, aminocarbonilo, carboxi, oxo(=O), alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo; y n es 0 o un entero de 1 a 4;

e) un grupo de fórmula (IIc) o (IId):

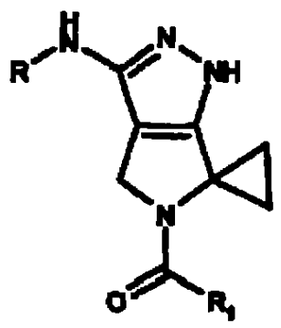


(IIc) (IId)

en donde R^d, R'^d y R^e representan, lo mismo o diferente e independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxi(-OH), aminocarbonilo (-$CONH_2$) o metilaminocarbonilo (-$CONCH_3$);

siempre y cuando en la fórmula (Ia), cuando R_1 es un grupo de fórmula (IIc) y uno de R^d o R'^d es un átomo de hidrógeno mientras el otro de R^d o R'^d es etilo o n-butilo, entonces R es diferente de -COR^a con R^a como 3-bromofenilo, benzilo, 4-terc-butilfenilo, 4-terc-butilfenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, ciclopropilo o 2-naftilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

28. Una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (Ib)



(Ib)

en donde **R** es un grupo $-COR^a$, $-CONHR^a$ o $-CONR^aR^b$ en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o; junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, R^a y R^b pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo o un grupo heteroatómico adicional seleccionado entre N, NH, O o S;

R_1 es seleccionado del grupo que consiste de:

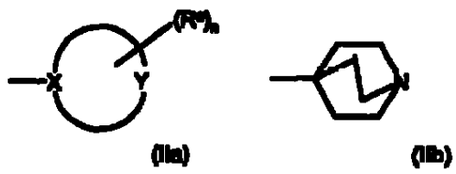
a) alquilo C_3-C_4 recto o ramificado;

b) cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o alquil-cicloalquilo en donde la porción cicloalquilo comprende cualquier grupo cicloalquilo C_3-C_6 y en donde la porción

alquilo comprende cualquier grupo alquilo C_1-C_4 recto o ramificado:

c) 3-metiltienil-2-ilo; 2-tienilo; fenilo; 2,6-difluorofenilo; 4-(aminosulfonil)fenilo; 4-(dimetilaminometil)fenilo; 4-(4-metilpiperazinil)metil-fenilo;

d) un grupo de fórmula (IIa) o (IIb):

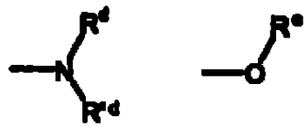


(IIa) (IIb)

en donde, en la fórmula (IIa),el ciclo representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros en donde X, directamente ligado al resto de la molécula, representa un átomo de carbono o nitrógeno; Y es un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre o este es un grupo NH, siempre y cuando al menos uno de X y Y sea diferente a un átomo de carbono; R^c es independientemente uno del otro y en una cualquiera de las posiciones libres del anillo heterocíclico de la fórmula (IIa), un átomo de halógeno o un grupo hidroxi o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, aminocarbonilo, carboxi, oxo(=O), alcoxicarbonilo,

alquilcarbonilo o arilcarbonilo; y n es 0 o un entero de 1 a 4;

e) un grupo de fórmula (IIc) o (IId):



(IIc) (IId)

en donde R^d, R'^d y R^e representan, lo mismo o diferente e independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxi(-OH), aminocarbonilo ($-CONH_2$) o metilaminocarbonilo ($-CONCH_3$); o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

29. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), como se definió en la reivindicación 11, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos.

31. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) como se definió en la reivindicación 11 o una composición farmacéutica de estos como se definió en la reivindicación 29, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anticancerígena.

32. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), como se definió en la reivindicación 11, para uso como medicamento.

33. Uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), como se definió en la reivindicación 11, en la elaboración de un medicamento con actividad antitumoral.

00314
245

DERIVADOS DE PIRROLO-PIRAZOL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA

RESUMEN

Se describen los compuestos representados por la fórmula (Ia) o (Ib) y en donde R y R_1 son como se definió en la descripción, y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas: los dichos compuestos son útiles en el tratamiento de desordenes proliferativos del ciclo celular, por ejemplo, cáncer, asociado con un ciclo celular alterado dependiente de la actividad de quinasa.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:
MODIANO, MICAELA NADIA
MODIANO JOSIF PISANTY & STAUB
Baaderstr. 3
D-80469 München
ALLEMAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	09/11/2004
Applicant's or agent's file reference: 3108/MRM/Ir	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP03/50942	04/12/2003	19/12/2002

Applicant:
PHARMACIA ITALIA SPA

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office, Gitschiner Str. 103 D-10969 Berlin - Germany Tel.: (+49-30) 25901-0 Fax: (+49-30) 25901-840	HALBARTSCHLAGER M Tel. (+49-89) 2399 2828

Europäisches Patentamt • European Patent Office • Office européen des brevets

003/5
207

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
3108/HNM/Ir		
International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP03/50942	04/12/2003	19/12/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07D487/00		
Applicant		
PHARMACIA ITALIA SPA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
19/07/2004	04/11/2004
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office, Gitschiner Str. 103 D-10969 Berlin - Germany Tel.: (+49-30) 25901-0 Fax: (+49-30) 25901-840	DE BUNDEL E R J Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/EP03/50942

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

00308
209

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la

AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

MODIANO, MICAELA NADIA
MODIANO JOSIF PISANTY & STAUB
Baaderstr. 3
D-80469 Munich
Alemania

PCT

NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de correspondencia *(día/mes/año)*
09/11/2004

Archivo de referencia del agente o solicitante

3108/MNM/Ir

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional No.

PCT/EP03/50942

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

04/12/2003

Fecha de la prioridad (día/mes/año)

19/12/2002

Solicitante

PHARMACIA ITALIA SPA

00389

1. Por medio de la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional transmite junto con este el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, establecidos en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si existen, está siendo transmitida a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará una traducción en Inglés del reporte (pero no de cualesquier anexo) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. **ADVERTENCIA**

El solicitante debe entrar a la fase nacional antes que cada Oficina elegida al desarrollar de ciertos actos (presentar traducciones y pago de tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de la prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (ver también la advertencia enviada por la Oficina Internacional con la Forma PCT/IB/301).

Donde una traducción de la solicitud internacional debe ser presentada en una Oficina elegida, la traducción debe contener una traducción de cualesquier anexos al reporte de

examen preliminar internacional. Es de responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada una de las Oficinas elegidas concernientes.

Para detalles adicionales sobre los límites de tiempo aplicables y requerimientos de las Oficinas elegidas, ver Volumen II de la guía del Solicitante PCT.

Se dirige la atención del solicitante al Artículo 33(5), que suministra el criterio de novedad, nivel inventivo, y aplicabilidad industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirve solamente a los propósitos de examen preliminar internacional y que "cualquier Estado Contratante puede aplicar criterios diferentes o adicionales para los propósitos de decidir si, en qué Estado, la invención reivindicada es patentable o no" (ver también el Artículo 27(5)). Tal criterio adicional se puede relacionar con, por ejemplo, las excepciones de patentabilidad, requerimientos para permitir la descripción, claridad y apoyo a las reivindicaciones.

Nombre y dirección correspondencia del IPEA/

European Patent Office, Gitschiner Str. 103
D-10969 Berlín - Alemania

Oficial Autorizado
HALBARTSCHLAGER M
(Aparece sello de la Oficina de patentes europea)

00311

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

(Reporte racionalizado de acuerdo con la Nota del Presidente de la EPO en la OJ11/2001)

Archivo de referencia del agente o solicitante

3108/MNM/Ir

PARA ACCIÓN COMPLEMENTARIA

Ver Notificación de transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (del PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP03/50942

Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)*

04/12/2003

Fecha de Prioridad *(día/mes/año)*

19/12/2002

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC

C07D487/00

Solicitante

PHARMACIA ITALIA SPA

1. Este Reporte de Examen Preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se remite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

00312

2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de portada.

☐ Este reporte también se acompaña por ANEXOS, es decir hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de acuerdo con el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este Reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I ☒ Base del concepto

II ☐ Prioridad

III ☒ Concepto de sin fundamento con respeto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

IV ☐ Falta de unidad de invención

V ☒ Declaración motivada de acuerdo con la Regla 66.2(a)(ii) Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración

25A
00313

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición

19/07/2004

Fecha de terminación de este reporte

04/11/2004

Nombre y dirección correspondencia del IPEA/

European Patent Office, Gitschiner Str. 103
D-10969 Berlín - Alemania

Oficial Autorizado

DE BUNDEL E R J

(Aparece sello de la Oficina de patentes europea)

(Aparece sello de la Oficina de patentes europea)

295
00314

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/EP03/50942

I. Base del concepto

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III. concepto de sin fundamento con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La pregunta de si la invención reivindicad parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo, o ser aplicable industrialmente no ha sido sometido a examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66,1(e)PCT); ver también el reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada de acuerdo con la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Para el alcance que el examen preliminar internacional ha sido llevado a cabo (ver ítem III anterior), se destaca lo siguiente:

00315

En claridad de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se definió en al menos alguna de las reivindicaciones, que han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece ser novedoso y/o involucrar un nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y que corresponden a las referencias de reivindicación.

251
321

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 05059587 00000000 Folios 320
Fecha (AMD): 2005-06-17 17 28.17
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2900 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	( )
- Descripcion de la invención	(X)	( )
Dibujos de ser estos pertinentes	(X)	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas (X)		
COMPLETA (X) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud		
- Representación gráficas y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representacion gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable

Fecha Bogotá, Junio 17, 2005

158

322

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDONEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de

REFERENCIA	Radicación No.	5 59507
	Solicitud internacional	EP2003/050942
	Fecha inicio fase nacional	19/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	7130

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 AGO. 2005
adpai