

DESCRIPCIÓN

Derivados de carboxamida útiles como inhibidores de RSK

Referencia cruzada

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 62/297.522, presentada el 19 de febrero de 2016, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Campo de la invención

- 10 Se describen aquí derivados de carboxamida y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para usar los compuestos y las composiciones farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades o condiciones, tales como cáncer, así como otras enfermedades y condiciones asociadas con la quinasa S6 ribosómica p90 (RSK).

Antecedentes de la invención

- 15 La familia p90 ribosomal S6 quinasa (RSK) está compuesta por cuatro isoformas, RSK1, RSK2, RSK3 y RSK4. Estas isoformas son fundamentales para la transmisión de la señalización celular de los receptores de la superficie celular tal como los factores de crecimiento, las hormonas y las citoquinas. RSK1 y RSK2 son las isoformas más comunes para el cáncer, donde controlan el crecimiento celular, la invasión y la supresión de la apoptosis. RSK3 no se expresa comúnmente en el cáncer, sin embargo, se ha asociado con la resistencia a los fármacos como lo han hecho RSK1 y RSK2. RSK4 no se expresa comúnmente en el cáncer. La familia RSK también es fundamental para la inflamación, la diabetes y las enfermedades del corazón.

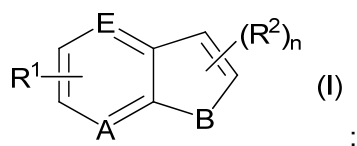
- 25 En el campo de la oncología, los inhibidores de RSK proveen una oportunidad de una terapia dirigida para mejorar el tratamiento del cáncer. La inhibición de RSK también ofrece una oportunidad de superar la resistencia a los fármacos a través de múltiples mecanismos que incluyen la eliminación de las células madre del cáncer (CSC) o las células que inician el tumor (TIC). Los inhibidores de RSK pueden, según consta, superar la resistencia a terapias dirigidas tales como Herceptina, Gefitinib y Enzalutamide. Los inhibidores de RSK también se pueden usar para aumentar la resistencia a los citotóxicos de microtúbulos, tales como el paclitaxel.

- 35 Hay muchos tipos de cánceres asociados con la actividad de RSK, que incluyen, pero no limitados a, cánceres de mama, próstata, pulmón, cerebro, sangre, piel, huesos y ovarios. En el campo de la investigación del cáncer de mama y próstata, se ha demostrado que los inhibidores de RSK bloquean la señalización hormonal. Al igual que con muchos tipos de cáncer, aquellos que surgen en la mama son genéticamente diversos y, como tales, se han categorizado en tres tipos principales: Tipo 1, que es hormona positiva que expresa los receptores de estrógeno y progesterona (ER y PR, respectivamente); Tipo 2, que es Her-2 positivo; y Tipo 3, que es triple negativo ya que las células cancerosas carecen de los receptores ER, PR y Her-2. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es actualmente considerado el más agresivo y se asocia con los peores resultados para los pacientes. Constituye el 15-25% de todos los cánceres de mama y es más común en las mujeres más jóvenes. Las mujeres con mutaciones en los genes 1 y 2 de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA1 y BRCA2) tienen más probabilidades de desarrollar TNBC que los otros tipos de cáncer de mama.

Por consiguiente, existe una necesidad de inhibidores de molécula pequeña de RSK que sean útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con la actividad de RSK, tales como el cáncer.

Resumen de la invención

- 5 En un aspecto descrito en este documento, son compuestos que son útiles para inhibir la actividad de RSK. En algunas realizaciones descritas en este documento, son compuestos de fórmula (I):



en donde:

- 10 n es 1 o 2;

A es -N= o -C(R³)=;

B es -O-, -N(R⁴)-, o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es -N= o -C(R³)=;

R¹ es R⁵-C(O)N(R⁶)-, R⁷-N(R⁶)C(O)-, R⁵-N(R⁶)C(O)N(R⁶)-, o R⁵-N(R⁶)C(=NR⁶)N(R⁶)-;

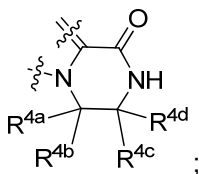
- 15 cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 20 o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

25 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

- 30 o R⁴, junto con el nitrógeno al que está unido, y un R², junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



- 5 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R^2 , si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

R^5 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

- 10 R^7 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es $-N=$;

- 15 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y un R^2 es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;

- 20 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y dos de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;

- 25 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

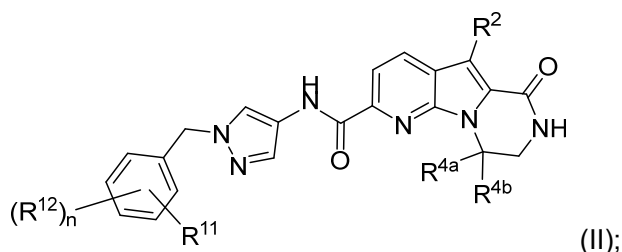
- 30 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ o $-C(O)N(R^6)_2$ cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} es metilo y R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$;

como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos;

- 35 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto es un compuesto de fórmula (II) que tiene la estructura:



en donde:

R^2 es independientemente hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo;
 5 o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

cada R^6 es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{11} es halo, C_{1-6} haloalquilo, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, o $-C(O)N(R^6)_2$;

cada R^{12} es independientemente $-OH$, $-CN$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi,
 10 C_{1-6} haloalcoxi, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

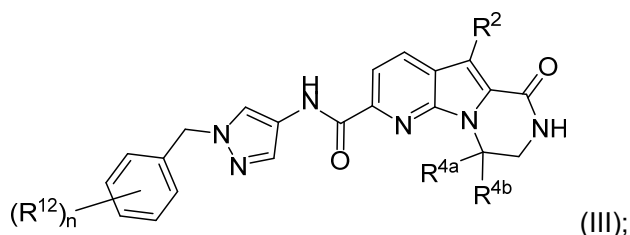
como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^2 es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^2 es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^2 es $-Cl$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^2 es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^2 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde cada R^{12} es independientemente
 20 $-OH$, $-CN$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, o $-C(O)N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde cada R^{12} es independientemente halo, C_{1-6} alquilo, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, o C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-CF_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-N(R^6)_2$ o $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-C_{1-6}$ alquil-

$N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-CH_2NH_2$.

En otro aspecto es un compuesto de fórmula (III) que tiene la estructura:



5 en donde:

R^2 es independientemente halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo; o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

cada R^6 es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

10 cada R^{12} es independientemente $-OH$, $-CN$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

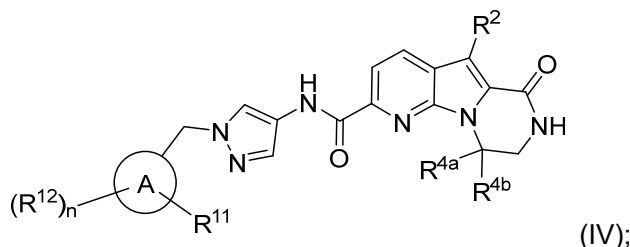
15 como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $-Cl$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde cada R^{12} es independientemente $-OH$, $-CN$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, o $-C(O)N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde cada R^{12} es independientemente halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, o $-C(O)N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-Cl$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-CF_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-N(R^6)_2$ o $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III)

5 en donde R^{12} es $-NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-C_{1-6}alquil-N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-CH_2NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 0.

En otro aspecto es un compuesto de fórmula (IV) que tiene la estructura:



en donde:



10 R^2 es independientemente hidrógeno, halo, $C_{1-6}alquilo$, o $C_{1-6}haloalquilo$;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, $C_{1-6}alquilo$, o $C_{1-6}haloalquilo$; o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

cada R^6 es independientemente hidrógeno o $C_{1-6}alquilo$;

R^{11} es halo, $C_{1-6}alquilo$, $C_{1-6}haloalquilo$, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}alquil-N(R^6)_2$, o $-C(O)N(R^6)_2$;

15 cada R^{12} es independientemente $-OH$, $-CN$, halo, $C_{1-6}alquilo$, $C_{1-6}haloalquilo$, $C_{1-6}alcoxi$, $C_{1-6}haloalcoxi$, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}alquil-N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

20 como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $-Cl$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $C_{1-6}alquilo$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es $C_{1-6}alquilo$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde cada R^{12} es independientemente $-OH$, $-CN$, halo, $C_{1-6}alquilo$, $C_{1-6}haloalquilo$, $C_{1-6}alcoxi$, $C_{1-6}haloalcoxi$, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}alquil-N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, o $-C(O)N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de

fórmula (IV) en donde cada R^{12} es independientemente halo, C_{1-6} alquilo, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, o C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-N(R^6)_2$ o $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-CH_2NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde

A

es piperidina. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde es piperazina.

A

En algunas realizaciones es un compuesto seleccionado de:

(*R*)-1-bencil-*N*-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida; (*R*)-*N*-(1-(3-aminobencil)-1*H*-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamida; (*R*)-*N*-(1-(2-aminobencil)-1*H*-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamida; y (*R*)-1-(3-aminobencil)-*N*-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

(*R*)-9-metil-*N*-(1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamida;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones es un compuesto seleccionado de:

(*R*)-9-metil-6-oxo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamida; (*R*)-*N*-(1-(2,4-difluorobencil)-1*H*-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamida; y (*R*)-*N*-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-5-cloro-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamida; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

(*R*)-*N*-(1-(4-(aminometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamida;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

sal de clorhidrato de (R)-N-(1-(4-(aminometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

o un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

- 5 (R)-N-(1-(4-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

- 10 sal de clorhidrato de (R)-N-(1-(4-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; o un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

- 15 (R)-N-(2-carbamoylfenil)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 En otro aspecto descrito en este documento, son composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto descrito en el presente documento como se describió anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 25 En otro aspecto, se describe un método para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de RSK en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe aquí, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual de la misma o mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición asociada con la actividad de RSK en un mamífero es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer de ovario, mieloma múltiple o leucemia. En algunas realizaciones es un
- 30 método para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad RSK en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en el presente documento, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- 35 que comprende adicionalmente la administración de un segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico, un agente terapéutico hormonal o un agente inmunoterapéutico. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), inhibidor de STAT 3, inhibidor de Janus quinasa o inhibidor de EGFR. En algunas
- 40 realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico (molécula pequeña o anticuerpo). En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es paclitaxel. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es metotrexato. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es 5-fluorouracilo. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es adriamicina.

En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente la administración de terapia de radiación.

5 En otro aspecto descrito en este documento, son ensayos para determinar la efectividad de un compuesto descrito en este documento en la inhibición de la actividad de RSK en un ensayo basado en células.

10 En otro aspecto se describe aquí un método para inhibir una actividad de RSK, que comprende poner en contacto RSK in vitro con una cantidad de un compuesto efectivo para inhibir la actividad de RSK en donde el compuesto se selecciona de los compuestos descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe aquí.

15 En otro aspecto, se describe un método para inhibir una actividad de RSK que comprende poner en contacto una célula RSK con una cantidad de un compuesto efectivo para inhibir la actividad de RSK en donde el compuesto se selecciona de los compuestos descritos aquí o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe aquí.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa el porcentaje de supervivencia de las células de cáncer de mama MDA-MB-231 en el ensayo de azul de Alamar cuando se tratan con concentraciones variables de los compuestos descritos en este documento.

20 La Figura 2 representa el porcentaje de supervivencia de las células de cáncer de mama MDA-MB-468 en el ensayo de azul de Alamar cuando se tratan con concentraciones variables de los compuestos descritos en este documento.

25 La Figura 3 representa el porcentaje de supervivencia de células de cáncer de mama SUM149 en el ensayo de azul de Alamar cuando se tratan con concentraciones variables de compuestos descritos en este documento.

La Figura 4 representa el porcentaje de supervivencia de células de cáncer de mama 4T1 en el ensayo de azul de Alamar cuando se trata con concentraciones variables de compuestos descritos en este documento.

30 La Figura 5 representa el porcentaje de supervivencia de las células de cáncer de mama MDA-MB-231 en el ensayo de cristal violeta cuando se tratan con concentraciones variables de los compuestos descritos en este documento.

La Figura 6 representa el porcentaje de supervivencia de las células de cáncer de mama MDA-MB-468 en el ensayo de cristal violeta cuando se tratan con concentraciones variables de los compuestos descritos en este documento.

35 La Figura 7 representa el porcentaje de supervivencia de células de cáncer de mama SUM149 en el ensayo de cristal violeta cuando se tratan con concentraciones variables de compuestos descritos en este documento.

40 La Figura 8 representa el porcentaje de supervivencia de las células de cáncer de mama 4T1 en el ensayo de cristal violeta cuando se tratan con concentraciones variables de los compuestos descritos en este documento.

La Figura 9A representa el porcentaje de supervivencia de las células de cáncer de mama 4T1 en el ensayo de inhibición del crecimiento de agar blando cuando se tratan con concentraciones variables de Compuesto 15 o Compuesto 16. La Figura 9B representa el porcentaje de supervivencia de células MDA-MB-231, MDA-MB -468 o 4T1 cultivadas en agar blando cuando las células se trataron con concentraciones variables de Compuesto 25.

Las Figuras 10A y 10B representan la inhibición de señalización celular en células MDA-MB-231 tratadas con los compuestos 18 y 25 en donde la pérdida de señalización se mide por la reducción en la intensidad de P-YB-1.

Las Figuras 11A y 11B representan la inhibición de la señalización celular en células MDA-MB-231 tratadas con los compuestos 16 y 18 en donde la pérdida de señalización se mide por la reducción en la intensidad de P-YB-1.

La Figura 12 representa la escisión de PARP inducida por el compuesto 25 (5 días de tratamiento, dosis única) en modelos de TNBC.

La Figura 13 representa el efecto del tratamiento de combinación con el compuesto 18 y paclitaxel en el crecimiento de monocapa en células MDA-MB-231.

La Figura 14A representa el efecto de los compuestos 16 y 18 en el reconocimiento inmune mediante la inducción del gen MHC-II HLA-DRA en células MDA-MB-231. La Figura 14A también representa la falta de efecto que tienen los compuestos 16 y 18 en el regulador maestro CIITA.

La Figura 14B representa el efecto del compuesto 18 sobre el reconocimiento inmune mediante la inducción del gen MHC-II HLA-DRA en células JIMT-1. La Figura 14B también representa la falta de efecto del compuesto 18 en el regulador maestro CIITA.

La Figura 14C representa el efecto del compuesto 16 y 18 en el reconocimiento inmune mediante la reducción de CD274, el gen que codifica PDL-1 en células MDA-MB-231.

La Figura 14D representa el efecto del compuesto 18 sobre el reconocimiento inmune mediante la reducción de CD274, el gen que codifica PDL-1 en células JIMT-1.

La Figura 15 representa el efecto del compuesto 25 sobre la señalización celular en xenoinjertos de MDA-MB-231 después de tres días de tratamiento.

Las Figuras 16A y 16B representan el efecto así como la cuantificación del compuesto 25 en señalización celular en xenoinjertos de MDA-MB-231 después de 21 días de tratamiento.

La Figura 17 representa el porcentaje de supervivencia de células CD34+ humanas cuando se tratan con concentraciones variables de compuestos descritos en este documento.

Descripción detallada de el invento

Definiciones

Tal como se utiliza en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Formilo" se refiere al radical -C(O)H.

"Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

5 "Oxo" se refiere al sustituyente = O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente = S.

"Trifluorometilo" se refiere al radical -CF₃.

10 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. Cuando se establece específicamente en la especificación, un grupo alquilo
15 puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (donde p es 1 a 2), -S(O)_pOR²² (donde p es 1 a 2), -S(O)_tR²² (donde t es 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (donde p es 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo.

25 "Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical o que enlaza dos partes de la molécula, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenilo puede contener opcionalmente
30 uno o más heteroátomos en donde un carbono en la cadena de alquilenilo se reemplaza con un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre. La cadena de alquilenilo se une al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo de radicales a través de un enlace simple o se une a dos partes de la molécula a través de un enlace sencillo en cada punto de unión. Cuando se especifica específicamente en la especificación, una cadena de alquilenilo puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (donde p es 1 a 2), -S(O)_pOR²² (donde p es 1 a 2), -S(O)_tR²² (donde t es 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (donde p es 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical del sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisen, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. Cuando se establece específicamente en la especificación, un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. Cuando se indica específicamente en la especificación, la parte de cadena de alquileo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquileo opcionalmente sustituida. Cuando se indica específicamente en la especificación, la parte arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo y similares. Cuando se establece específicamente en la especificación, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo,

haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_g$ donde R_b es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. Cuando se indica específicamente en la especificación, la cadena de alquilenos y/o el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente para cadena de alquilenos opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2 trifluoroetilo, 1 fluorometilo 2 fluoroetilo, 3-bromo 2-fluoropropilo, 1-bromometilo, 2-bromoetilo y similares. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que consiste de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcialmente o completamente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, dioxolanilo, dioxinilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, 1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ilideno, tetrahydrofurilo, trioxanilo, tritiano, triazinano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Cuando se establece específicamente en la especificación, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tio, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. El punto de unión del N-heterociclilo al resto de la molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono en el N-heterociclilo. Cuando se indica específicamente en la especificación, un radical N-

heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para un radical heterociclilo opcionalmente sustituido.

5 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_h$ donde R_b es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Cuando se indica específicamente en la especificación, la cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alcano opcionalmente sustituida. Cuando se indica específicamente en la especificación, la parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido.

15 "Heteroarilo" se refiere a un radical del sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzoxazolinonilo, bencimidazoltionilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, pteridinonilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, piridinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirimidinonilo, piridazinilo, pirrolilo, pirido[2,3-d]pirimidinonilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, quinoxalinilo, quinoxalinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tieno[3,2-d]pirimidin-4-onilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-onilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). Cuando se establece específicamente en la especificación, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, tioxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo.

50 "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. El punto de unión del N-heteroarilo al resto de la

molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono en el N-heteroarilo. Cuando se indica específicamente en la especificación, un radical N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para un radical heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 5 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula R_bR_i donde R_b es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y R_i es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. Cuando se indica específicamente en la especificación, la parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Cuando se indica
10 específicamente en la especificación, la parte de cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena alquileo opcionalmente sustituida.

- "Profármacos" pretende indicar un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto descrito en este documento que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte in vivo en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto parental descrito aquí, por
20 ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. El compuesto profármaco frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7, 9, 21, 24 (Elsevier, Amsterdam)). Se provee una discusión de profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que se incorporan en su totalidad por referencia en este documento.

- El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libera el compuesto activo de la invención in vivo cuando dicho
30 profármaco se administra a un sujeto mamífero. En algunas realizaciones, los profármacos de un compuesto descrito aquí se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación rutinaria o in vivo, en el compuesto original descrito en este documento. Los profármacos incluyen compuestos descritos aquí en donde un
35 grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto descrito en este documento se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en los
40 compuestos descritos aquí y similares.

- La invención divulgada en este documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Ejemplos de isótopos que se pueden
45 incorporar en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción en la RSK, o la
50 afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante en la RSK. Ciertos

- compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y de los medios listos para la detección.
- La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias.
- La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones como se establece a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.
- La invención divulgada aquí también pretende abarcar los productos metabólicos in vivo de los compuestos divulgados. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Típicamente, tales productos se identifican administrando un compuesto radiomarcado descrito aquí en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, cobaya, mono o humano, permitiendo el tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo y aislando sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas.
- "Compuesto estable" y "estructura estable" significan que indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.
- "Mamífero" incluye humanos y ambos animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como de vida salvaje y similares.
- "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito subsecuentemente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución ("insustituido"). Cuando un grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido", y, a su vez, los sustituyentes en el grupo funcional también están opcionalmente sustituidos "y así sucesivamente, para los propósitos de esta invención, tales iteraciones están limitadas a cinco, preferiblemente tales iteraciones están limitadas a dos.
- "Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente endulzante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensioactivo, agente

humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

- 5 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitados a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no limitados a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptonico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerosulfónico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2 dimetilaminoetanol, 2 dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzetina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

Frecuentemente, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto descrito en este documento. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto descrito en la presente con una o más moléculas de solvente. En algunas realizaciones, el solvente es agua, en cuyo caso el solvato es un hidrato. Alternativamente, en algunas realizaciones, el solvente es un solvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas correspondientes

solvatadas. En algunas realizaciones, el compuesto descrito aquí es un solvato verdadero, mientras que en otros casos, el compuesto descrito aquí puede simplemente retener agua accidental o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

5 Often crystallizations produce a solvate of the compuesto described herein. As used herein, the term "solvate" refers to an aggregate that comprises one or more molecules of un compuesto described herein with one or more molecules of solvent. In some embodiments, the solvent is agua, in which case the solvate is a hydrate. Alternatively, in some embodiments, the solvent is an organic solvent. Thus, the compuestos of the present invention may exist as a hydrate, including a monohydrate, dihydrate, 10 hemihydrate, sesquihydrate, trihydrate, tetrahydrate and the like, as well as the corresponding solvated forms. In some embodiments, the compuesto described herein is a true solvate, while in other cases, the compuesto described herein may merely retain adventitious agua or be a mixture of agua plus some adventitious solvent.

15 Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto descrito aquí y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, humanos. Tal medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para los mismos.

20 "Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto descrito aquí que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de la enfermedad o condición mediada por RSK en el mamífero, preferiblemente un humano. La cantidad de un compuesto descrito en este documento que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la condición y su gravedad, la forma de 25 administración y la edad del mamífero a tratar, pero puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación.

30 "Tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento cubre el tratamiento de la enfermedad o condición de interés en un mamífero, preferiblemente un humano, que tiene la enfermedad o condición de interés, e incluye:

(a) evitar que la enfermedad o condición ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la condición pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga;

(b) inhibir la enfermedad o condición, es decir, detener su desarrollo;

35 (c) aliviar (o mejorar) la enfermedad o condición, es decir, causar la regresión de la enfermedad o condición; o

(d) aliviar (o mejorar) los síntomas que resultan de la enfermedad o condición, por ejemplo, aliviando los síntomas del cáncer sin abordar la enfermedad o condición subyacente.

40 Como se usa en este documento, los términos "enfermedad" y "condición" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes ya que la enfermedad o condición particular puede no tener un agente causal conocido (por lo que la etiología aún no se ha resuelto) y es por lo tanto aún no reconocida como una enfermedad, sino solo como un trastorno o síndrome indeseable, en el que los clínicos han identificado un conjunto de síntomas más 45 o menos específico.

Los compuestos descritos en este documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. En algunas realizaciones, los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)- o (D)- y (L)- se preparan usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye enantiómeros, que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superpuestas entre sí. Véase, por ejemplo, Smith, M.B. and J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, edición actual (Wiley), para una descripción detallada de la estructura y propiedades de los enantiómeros y estereoisómeros.

Un "tautómero" se refiere a un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

El uso de paréntesis y corchetes en grupos sustituyentes se usa en este documento para conservar espacio. En consecuencia, el uso de paréntesis en un grupo sustituyente indica que el grupo encerrado entre paréntesis está unido directamente al átomo que precede al paréntesis. El uso de corchetes en un grupo sustituyente indica que el grupo encerrado entre corchetes también está unido directamente al átomo que precede al paréntesis.

El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura utilizados en este documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., usando el programa de software ChemBioDraw Ultra Versión 12.0, en el que los compuestos descritos aquí se denominan aquí como derivados de una estructura de núcleo central, por ejemplo, la estructura de carboxamida. Para los nombres químicos complejos empleados en este documento, se nombra un grupo sustituyente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, el ciclopropiletilo comprende un esqueleto de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructuras químicas, se identifican todos los enlaces, a excepción de algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a átomos de hidrógeno suficientes para completar la valencia.

Los "enantiómeros" se refieren a moléculas asimétricas que pueden existir en dos formas isoméricas diferentes que tienen diferentes configuraciones en el espacio. Otros términos utilizados para designar o referirse a enantiómeros incluyen "estereoisómeros" (debido a la diferente disposición o estereoquímica alrededor del centro quiral, aunque todos los enantiómeros son estereoisómeros, no todos los estereoisómeros son enantiómeros) o "isómeros ópticos" (debido a la actividad óptica de enantiómeros puros, que es la

capacidad de diferentes enantiómeros puros para rotar la luz polarizada en el plano en diferentes direcciones).

- 5 Las designaciones, "R" y "S", para la configuración absoluta de un enantiómero de un compuesto descrito en este documento pueden aparecer como un prefijo o como un sufijo en el nombre del compuesto; pueden o no estar separados del nombre del enantiómero por un guión; pueden o no tener un guion; y pueden o no estar rodeados por paréntesis.

- 10 "Resolución" o "resolver" cuando se usa en referencia a un compuesto racémico o una mezcla racémica de un compuesto descrito en este documento se refiere a la separación del compuesto racémico o una mezcla racémica en sus dos formas enantioméricas (es decir, formas (+) y (-) ; (R) y (S)).

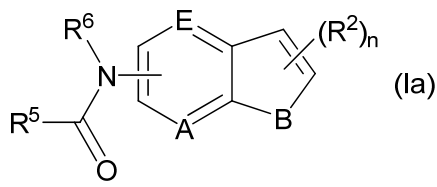
- 15 "Exceso enantiomérico" o "ee" como se usa en el presente documento se refiere a un producto en el que un enantiómero está presente en exceso del otro, y se define como la diferencia absoluta en la fracción molar de cada enantiómero. El exceso enantiomérico se expresa típicamente como un porcentaje de un enantiómero presente en una mezcla con relación al otro enantiómero. Para los fines de esta invención, el enantiómero (S) de un compuesto preparado mediante los métodos descritos aquí se considera "sustancialmente libre" del enantiómero (R) correspondiente cuando el enantiómero (S) está presente en exceso enantiomérico de mayor más del 80%, preferiblemente más del 90%, más preferiblemente más del 95% y lo más preferiblemente más del 99%.

Realizaciones de la invención

De los diversos aspectos de la invención expuestos anteriormente en el Resumen de la invención, se prefieren ciertas realizaciones.

Compuestos

- 25 De los compuestos de fórmula (I) como se describe anteriormente en el Resumen de la invención, una realización es los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es $R^5-C(O)N(R^6)-$, es decir, un compuesto que tiene la fórmula (Ia):



en donde:

- 30 n es 1 o 2;

A es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

B es $-O-$, $-N(R^4)-$, o $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

- 35 cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido,

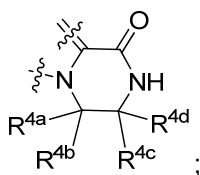
cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 5 o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 10 cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

- 15 o R^4 , junto con el nitrógeno al que está unido, y un R^2 , junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:

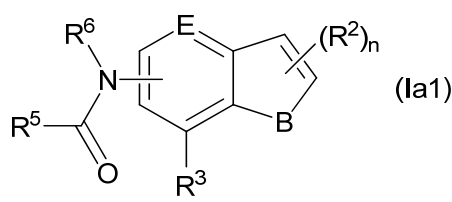


- 20 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R^2 , si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

R^5 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

- 25 De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia) en donde A es -C(R^3)=, es decir, un compuesto que tiene la fórmula (Ia1):



en donde:

n es 1 o 2;

- 30 B es -O-, -N(R^4)-, o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es -N= o -C(R³)=;

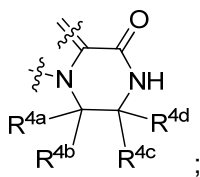
- 5 cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 10 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 15 R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

o R⁴, junto con el nitrógeno al que está unido, y un R², junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



- 20 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R², si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

- 25 R⁵ es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia1) en donde:

n es 1 o 2;

- 30 B es -N(R⁴)-;

E es -N= o -C(R³)=;

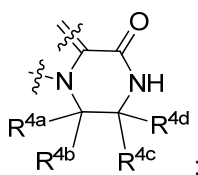
- 35 cada R² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 5 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

- 10 o R⁴, junto con el nitrógeno al que está unido, y un R², junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



- 15 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R², si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

R⁵ es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

- 20 R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto seleccionado de:

clorhidrato de 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida ;

clorhidrato de 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida ;

- 25 clorhidrato de 1-bencil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida dihidrocloruro;

clorhidrato de 1-bencil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida dihidrocloruro;

- 30 clorhidrato de 1-bencil-N-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida ;

(S)-1-bencil-N-(6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida; y

(S)-1-bencil-N-(6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia1) es un compuesto de fórmula (Ia1) en donde:

n es 1 o 2;

B es -O-;

5 E es -N= o -C(R³)=;

10 cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

15 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R⁵ es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

20 R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto seleccionado de:

1-bencil-N-(3-(morfolinometil)benzofuran-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida ;

1-bencil-N-(3-(morfolinometil)benzofuran-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida ;

25 clorhidrato de 1-bencil-N-(3-(piperazin-1-ilmetil)benzofuran-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

clorhidrato de 1-bencil-N-(3-(piperazin-1-ilmetil)benzofuran-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida; y

clorhidrato de 1-bencil-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydrobenzofuro[3,2-c]piridin-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida.

30 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia1) es un compuesto de fórmula (Ia1) en donde:

n es 1 o 2;

B es -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es -N= o -C(R³)=;

35 cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 5 o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 10 cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^5 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

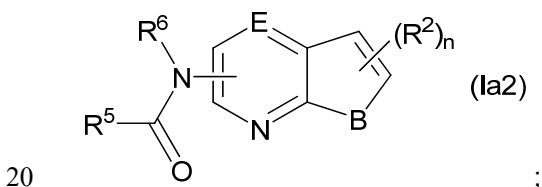
R^6 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto seleccionado de:

- 15 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida ; y

dihidrocloruro de 1-bencil-N-(3-(piperazin-1-ilmetil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida.

De esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en donde A es -N=, es decir, un compuesto que tiene la fórmula (Ia2):



en donde:

n es 1 o 2;

B es -O-, -N(R^4)-, o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es -N= o -C(R^3)=;

- 25 cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

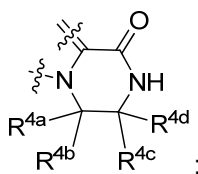
- 30 o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo

opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 5 R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

o R^4 , junto con el nitrógeno al que está unido, y un R^2 , junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



- 10 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R^2 , si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

- 15 R^5 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia2) en donde:

n es 1 o 2;

- 20 B es $-N(R^4)-$;

E es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

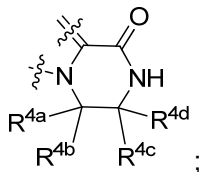
- 25 cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 30 R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 35 R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

o R⁴, junto con el nitrógeno al que está unido, y un R², junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



- 5 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R², si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

- 10 R⁵ es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto seleccionado de:

- 15 (R)-1-bencil-N-(4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-bencil-N-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-bencil-N-((9R)-9-metil-6-oxo-5,5a,6,7,8,9-hexahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida; y

- 20 (R)-1-(3-aminobencil)-N-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia2) es un compuesto de fórmula (Ia2) en donde:

n es 1 o 2;

B es -O-;

- 25 E es -N= o -C(R³)=;

cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

30

o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo

opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^5 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

- 5 R^6 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia2) es un compuesto de fórmula (Ia2) en donde:

n es 1 o 2;

- 10 B es $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

- 15 cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

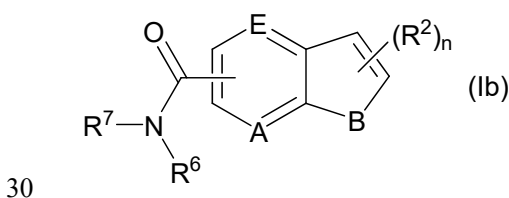
o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 20 R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^5 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

- 25 R^6 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

De los compuestos de fórmula (I) como se describe anteriormente en el Resumen de la invención, una realización es los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es $R^7-N(R^6)C(O)-$, es decir, un compuesto que tiene la fórmula (Ib):



en donde:

n es 1 o 2;

A es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

B es -O-, -N(R⁴)-, o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es -N= o -C(R³)=;

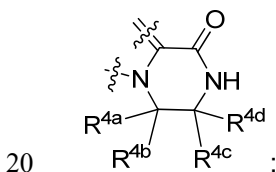
- 5 cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 10 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 15 R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

o R⁴, junto con el nitrógeno al que está unido, y un R², junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



- 25 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R², si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R⁷ es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es -N=;

- 30 o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y un R² es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo
35 opcionalmente sustituido;

o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;

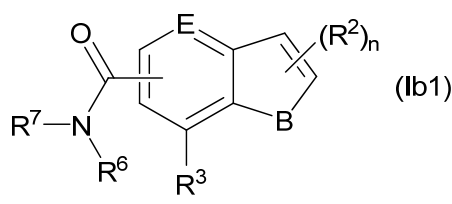
o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y dos de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;

5 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

10 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ o $-C(O)N(R^6)_2$ cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} es metilo y R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$.

15 De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ib) en donde A es $-C(R^3)=$, es decir, un compuesto que tiene la fórmula (Ib1):



en donde:

n es 1 o 2;

B es $-O-$, $-N(R^4)-$, o $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2)-;

20 E es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

25 cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

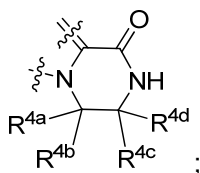
o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

30 cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

35 o R^4 , junto con el nitrógeno al que está unido, y un R^2 , junto con el carbono adyacente al

que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



5 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R^2 , si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

10 cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R^7 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es -N=;

15 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R^3)= y un R^2 es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

20 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R^3)= y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R^3)= y dos de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;

25 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R^3)= y R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

30 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, -N(R^6)₂, -N(R^6)C(O)OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶ o -C(O)N(R^6)₂ cuando E es -C(R^3)= y R^{4a} es metilo y R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es -C(R^3)= y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R^3)=.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ib1) en donde:

35 n es 1 o 2;

B es -N(R^4)=;

E es -N= o -C(R³)=;

5 cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

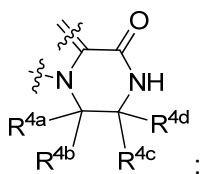
o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

10 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

15 R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

20 o R⁴, junto con el nitrógeno al que está unido, y un R², junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



25 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R², si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

R⁷ es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es -N=;

30 o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y un R² es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

35 o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;

o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido

cuando E es $-C(R^3)=$ y dos de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;

5 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

10 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ o $-C(O)N(R^6)_2$ cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} es metilo y R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$.

De esta realización, una realización es un compuesto seleccionado de:

15 (S)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida; y

(S)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ib1) es un compuesto de fórmula (Ib1) en donde:

20 n es 1 o 2;

B es -O-;

E es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

25 cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

30 cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

35 cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R^7 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es $-N=$;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido

- cuando E es $-C(R^3)=$ y un R^2 es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 5 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;
- o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y dos de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;
- 10 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;
- 15 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ o $-C(O)N(R^6)_2$ cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} es metilo y R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;
- 20 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$.
- Otra realización de un compuesto de fórmula (Ib1) es un compuesto de fórmula (Ib1) en donde:
- n es 1 o 2;
- B es $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2)-;
- 25 E es $-N=$ o $-C(R^3)=$;
- cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 30 o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;
- cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 35 cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y
- 40 R^7 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es

-N=;

5 o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y un R² es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;

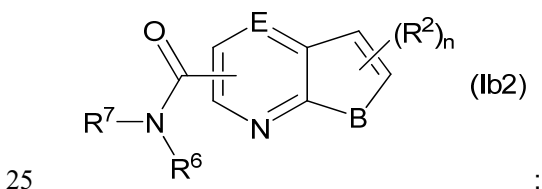
10 o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y dos de R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;

15 o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

20 o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶ o -C(O)N(R⁶)₂ cuando E es -C(R³)= y R^{4a} es metilo y R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es -C(R³)= y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;

o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)=.

De esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (Ib) en donde A es -N=, es decir, un compuesto que tiene la fórmula (Ib2):



en donde:

n es 1 o 2;

B es -O-, -N(R⁴)-, o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es -N= o -C(R³)=;

30 cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

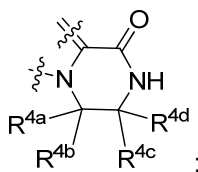
35 o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-

heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 5 R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

- 10 o R^4 , junto con el nitrógeno al que está unido, y un R^2 , junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



- 15 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R^2 , si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

- 20 R^7 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es -N=;

- 25 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R^3)= y un R^2 es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R^3)= y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;

- 30 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R^3)= y dos de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;

- 35 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R^3)= y R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo,

haloalquilo, -CN, -NO₂, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶ o -C(O)N(R⁶)₂ cuando E es -C(R³)= y R^{4a} es metilo y R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es -C(R³)= y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;

- 5 o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)=.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ib2) en donde:

n es 1 o 2;

B es -N(R⁴)-;

E es -N= o -C(R³)=;

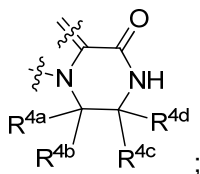
- 10 cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 15 o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo
20 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

- 25 o R⁴, junto con el nitrógeno al que está unido, y un R², junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



- 30 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R², si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

- 35 R⁷ es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es -N=;

- o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y un R² es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocícilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;
- o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y dos de R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;
- o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;
- o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶ o -C(O)N(R⁶)₂ cuando E es -C(R³)= y R^{4a} es metilo y R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es -C(R³)= y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;
- o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)=.

De esta realización, una realización es un compuesto seleccionado de:

- (R)-N-(1-(3-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (R)-N-(1-(2-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (R)-N-(1-(4-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (R)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (R)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-isopropil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-trifluorometil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6'-oxo-7',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclopropan-1,9'-pirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin]-2'-carboxamida;
- (R)-N-(1-(4-metilpiperazinil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (R)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

(S)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-isopropil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

(R)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-trifluorometil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

- 5 N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9,9-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

(R)-5-fluoro-9-metil-N-(1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

- 10 (R)-5-fluoro-9-metil-N-(1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; y

(R)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirrolo[1,5-a:2,3-b']dipirazin-3-carboxamida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ib2) es un compuesto de fórmula (Ib2) en donde:

- 15 n es 1 o 2;

B es -O-;

E es -N= o -C(R³)=;

- 20 cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o dos R², junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 25 R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 30 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R⁷ es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es -N=;

- 35 o R⁷ es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es -C(R³)= y un R² es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;
- o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y dos de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;
- 5 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;
- 10 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ o $-C(O)N(R^6)_2$ cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} es metilo y R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;
- 15 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$.
- Otra realización de un compuesto de fórmula (Ib2) es un compuesto de fórmula (Ib2) en donde:
- n es 1 o 2;
- B es $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2)-;
- 20 E es $-N=$ o $-C(R^3)=$;
- cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 25 o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;
- R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 30 cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y
- 35 R^7 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido cuando E es $-N=$;
- o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y un R^2 es halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo
- 40

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y uno de R^{4a} y R^{4b} no es metilo y el otro no es hidrógeno;

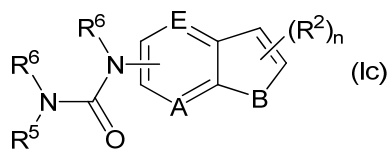
- 5 o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y dos de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} en los carbonos adyacentes no son ambos metilo y los otros dos no son ambos hidrógeno;

- o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con un aralquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;
- 10

- o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido por un aralquilo sustituido con halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ o $-C(O)N(R^6)_2$ cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} es metilo y R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno hidrógeno o cuando E es $-C(R^3)=$ y R^{4a} y R^{4c} son cada uno metilo y R^{4b} y R^{4d} son cada uno hidrógeno;
- 15

o R^7 es un N-heteroarilo monocíclico sustituido con N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido cuando E es $-C(R^3)=$.

- De los compuestos de fórmula (I) como se describe anteriormente en el Resumen de la invención, una realización es los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es $R^5-N(R^6)C(O)N(R^6)-$, es decir, un compuesto que tiene la fórmula (Ic):
- 20



en donde:

n es 1 o 2;

A es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

- 25 B es $-O-$, $-N(R^4)-$, o $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

- cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 30

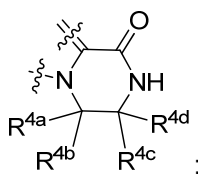
o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido,
- 35

cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 5 R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

o R^4 , junto con el nitrógeno al que está unido, y un R^2 , junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



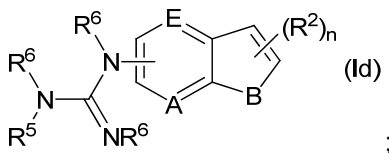
- 10 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R^2 , si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

- 15 R^5 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto que es (*R*)-1-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il)urea.

- 20 De los compuestos de fórmula (I) como se describe anteriormente en el Resumen de la invención, una realización es los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es R^1 es $R^5-N(R^6)C(=NR^6)N(R^6)-$, es decir, un compuesto que tiene la fórmula (Id):



en donde:

- 25 n es 1 o 2;

A es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

B es $-O-$, $-N(R^4)-$, o $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2)-;

E es $-N=$ o $-C(R^3)=$;

- 30 cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido,

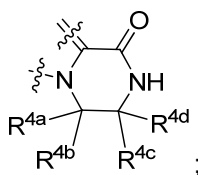
cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 5 o dos R^2 , junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, formar un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido;

- 10 cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

- 15 o R^4 , junto con el nitrógeno al que está unido, y un R^2 , junto con el carbono adyacente al que está unido, juntos forman un N-heterociclilo de 6 miembros fusionado de la siguiente estructura:



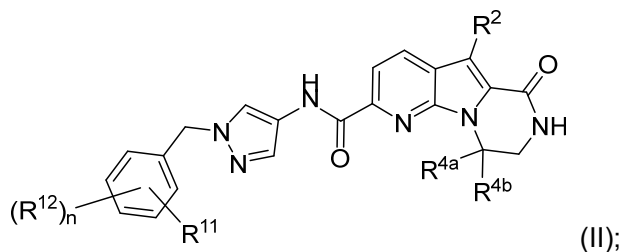
- 20 donde ~~~ indica el punto de fusión y R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo o R^{4c} y R^{4d} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo, y el restante R^2 , si está presente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

R^5 es arilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

- 25 De esta realización, una realización es un compuesto que es (*R*)-1-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il)guanidina.

En otro aspecto es un compuesto de fórmula (II) que tiene la estructura:



en donde:

R² es independientemente hidrógeno, halo, C₁₋₆alquilo, o C₁₋₆haloalquilo;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, C₁₋₆alquilo, o C₁₋₆haloalquilo; o R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

- 5 R¹¹ es halo, C₁₋₆haloalquilo, -N(R⁶)₂, -C₁₋₆alquil-N(R⁶)₂, o -C(O)N(R⁶)₂;

cada R¹² es independientemente -OH, -CN, halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆haloalcoxi, -N(R⁶)₂, -C₁₋₆alquil-N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

- 10 como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

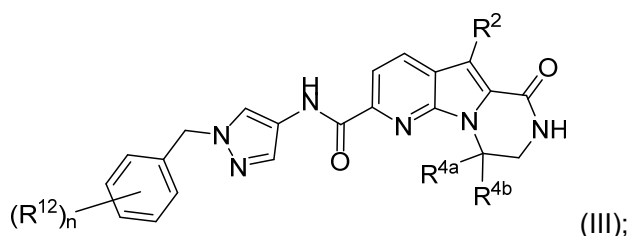
- En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es C₁₋₆alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es -CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es -CH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es -CH(CH₃)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es C₁₋₆haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R² es -CF₃.
- 15
20

- En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es C₁₋₆alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es -CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es -CH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es -CH(CH₃)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es C₁₋₆alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es -CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es -CH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es -CH(CH₃)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es C₁₋₆haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4b} es -CF₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es C₁₋₆alquilo y R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} es -CH₃ y R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} y R^{4b}, junto con el
- 25
30
35
40
45

- carbono al que están ambos unidos, forma ciclopropyl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forma ciclobutyl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forma ciclopropyl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forma ciclohexyl.
- En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde cada R^{12} es independientemente -OH, -CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, o $-C(O)N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde cada R^{12} es independientemente halo, C_{1-6} alquilo, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, o C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es $-CF_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es $-N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es $-NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es $-CH_2N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es $-CH_2NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es $-C(O)N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{12} es $-C(O)NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es $-CF_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es $-N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es $-NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es $-CH_2N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es $-CH_2NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es $-C(O)N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde n es 1 y R^{12} es $-C(O)NH_2$.
- En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-CF_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-N(H)CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-N(CH_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-CH_2N(R^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-CH_2NH_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-CH_2N(H)CH_3$. En

- algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ o $-\text{C}_{1-6}\text{alquil-N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (II) en donde R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

En otro aspecto es un compuesto de fórmula (III) que tiene la estructura:



en donde:

- R^2 es independientemente halo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, o $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$;
- R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, o $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$; o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;
- cada R^6 es independientemente hidrógeno o $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$;
- cada R^{12} es independientemente $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, halo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcoxi}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalcoxi}$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{C}_{1-6}\text{alquil-N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; y
- n es 0, 1, 2, 3, o 4;
- como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos;
- o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $-\text{F}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $-\text{Cl}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $-\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas

realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 es $-\text{CF}_3$.

- En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es hidrógeno.
- 5 En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es $-\text{F}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es $-\text{Cl}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es $-\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es $-\text{F}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es $-\text{Cl}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es $-\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4b} es $-\text{CF}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ y R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} es $-\text{CH}_3$ y R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un ciclopropyl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un ciclobutyl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un ciclopentyl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un ciclohexyl.

- En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde cada R^{12} es independientemente $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, halo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcoxi}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalcoxi}$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{C}_{1-6}\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde cada R^{12} es independientemente halo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{C}_{1-6}\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^6)_2$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde cada R^{12} es independientemente halo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{C}_{1-6}\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^6)_2$, o $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{F}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{Cl}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CF}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{11} es $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{C}_{1-6}\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones

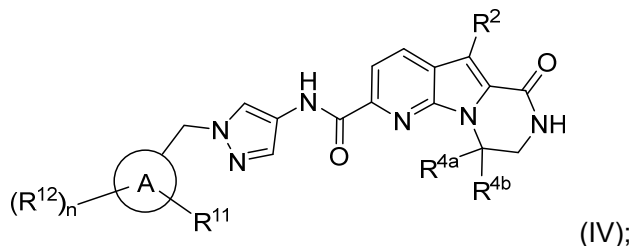
es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ o $-\text{C}_{1-6}\text{alquil-N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1 y R^{12} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1 y R^{12} es $-\text{F}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1 y R^{12} es $-\text{Cl}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1 y R^{12} es $\text{C}_{1-6}\text{haloalquilo}$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1 y R^{12} es $-\text{CF}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1 y R^{12} es $-\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1 y R^{12} es $-\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1 y R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (III) en donde n es 1 y R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

En algunas realizaciones es un compuesto seleccionado de:

(*R*)-1-bencil-N-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida; (*R*)-N-(1-(3-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; (*R*)-N-(1-(2-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; y (*R*)-1-(3-aminobencil)-N-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto es un compuesto de fórmula (IV) que tiene la estructura:



en donde:



es heterociclilo;

R^2 es independientemente hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo; o R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo;

cada R^6 es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

- 5 R^{11} es halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, o $-C(O)N(R^6)_2$;

cada R^{12} es independientemente $-OH$, $-CN$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-N(R^6)_2$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

- 10 como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $-Cl$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $-CH(CH_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^2 es $-CF_3$.

- En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es $-Cl$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es $-CH(CH_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es $-Cl$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es $-CH(CH_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4b} es $-CF_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es C_{1-6} alquilo y R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} es $-CH_3$ y R^{4b} es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} y R^{4b} , junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un cicloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} y

R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forma ciclopropyl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forma ciclobutyl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forma ciclopropyl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que están ambos unidos, forma ciclohexyl.

En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde cada R¹² es independientemente -OH, -CN, halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆haloalcoxi, -N(R⁶)₂, -C₁₋₆alquil-N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, o -C(O)N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde cada R¹² es independientemente halo, C₁₋₆alquilo, -N(R⁶)₂, -C₁₋₆alquil-N(R⁶)₂, o C₁₋₆haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es C₁₋₆haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -CF₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -NH₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -C₁₋₆alquil-N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -CH₂N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -CH₂NH₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -C(O)N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹² es -C(O)NH₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es C₁₋₆haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -CF₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -NH₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -C₁₋₆alquil-N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -CH₂N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -CH₂NH₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -C(O)N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde n es 1 y R¹² es -C(O)NH₂.

En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es halo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es C₁₋₆haloalquilo. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -CF₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -NH₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -N(H)CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -C₁₋₆alquil-N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -CH₂N(R⁶)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R¹¹ es -CH₂NH₂. En

algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ o $-\text{C}_{1-6}\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde ☐ A es piperidina.
 En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde ☐ A es piperazina.
 20 En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde ☐ A es morfolino.
 En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde ☐ A es tiomorfolino. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde ☐ A es tetrahidropiran. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde ☐ A es pirrolidine. En algunas realizaciones es un compuesto de fórmula (IV) en donde ☐ A es tetrahidrofuran.
 25

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

(R) -9-metil-N-(1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En algunas realizaciones es un compuesto seleccionado de:

(R) -9-metil-6-oxo-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; (R) -N-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; y (R) -N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 35

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

(*R*)-N-(1-(4-(aminometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

- 5 sal de clorhidrato de (*R*)-N-(1-(4-(aminometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

o un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

- 10 (*R*)-N-(1-(4-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

- 15 sal de clorhidrato de (*R*)-N-(1-(4-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; o un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:

(*R*)-N-(2-carbamoilfenil)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 Utilidad y prueba de los compuestos de la invención

- 25 Esta invención esta dirigida a compuestos que inhiben las proteínas RSK compitiendo por ATP en el dominio de quinasa N-terminal. Tal como se menciona aquí, RSK se refiere a todas las isoformas conocidas de RSK, que incluyen RSK1, RSK2, RSK3 y RSK4. En particular, los compuestos descritos en este documento se diseñaron para bloquear la actividad de RSK. Los compuestos son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones que están asociadas con la actividad de RSK, que incluyen la actividad de las isoformas individuales o cualquier combinación de las mismas.

- 30 Los compuestos descritos aquí también se diseñaron para captación celular directa y adaptabilidad para el desarrollo de conjugados de anticuerpo y fármaco. Además, los compuestos descritos en este documento se sintetizaron para informar la relación de actividad de estructura de estos inhibidores de RSK. Hubo una buena correlación entre la inhibición de la quinasa in vitro y la supresión del crecimiento in vivo basada en la tinción con cristal violeta, Azul de Alamar y ensayos de agar blando.

- 35 Los modelos utilizados fueron líneas de células de cáncer derivadas de fuentes humanas y murinas, tal como se expone a continuación en la Tabla 1A y la Tabla 1B:

Tabla 1A

Línea de célula	Subtipo	Especies	Edad	Sitio de Origen	Tipo de Tumor	Clasificación Molecular	Detalles Adicionales
MDA-MB-231	TN	Humano	51	Efusión Pleural	Adenocarcinoma	Basal B	Mutación P53; BRCA1 WT; Mutación KRAS; Insensible a Gefitinib
MDA-MB-468	TN	Humano	51	Efusión Pleural	Adenocarcinoma	Basal A	Mutación P53; BRCA1 WT; EGFR Amplificado
SUM149	TN	Humano	N/A	Efusión Pleural	Carcinoma Ductual Inflamatorio	Basal B	Mutación P53; Mutante BRCA1; Sensible a Gefitinib
SUM149-PTXR	TN	Humano	N/A	Efusión Pleural	Carcinoma Ductual Inflamatorio	Basal B	Mutación P53; Mutante BRCA1; Resistente a Paclitaxe
MDA-MB-435	TN	Humano	31	Efusión Pleural	Carcinoma Ductual Invasivo	Basal B	Mutación P53; BRCA1 WT
HCC1143	TN	Humano	52	Tumor Primario	Carcinoma Ductual	Basal A	Mutación P53; BRCA1 WT
4T1	TN	Ratón	N/A	Tumor Primario	Carcinoma	Similar a Basal	Modelo TNBC Metastásico; Resistente a Paclitaxel
T47D	ER/PR	Humano	54	Efusión Pleural	Carcinoma Ductual Invasivo	Luminal A	Sensible a la Hormona

Tabla 1B

Línea de célula	Subtipo	Especies	Edad	Sitio de Origen	Tipo de Tumor	Clasificación Molecular	Detalles Adicionales
HCC1937	TN	Humano	23	Tumor Primario	Carcinoma Ductual	Basal A	Mutación P53; Mutante BRCA1; Supresión de PTEN
JIMT-1	HER2	Humano	62	Efusión Pleural	Carcinoma Ductual Inflamatorio	ERBB2	Resistente a Herceptin
PC3	Próstata	Humano	62	Metástasis de hueso	Adenocarcinoma	SCNC	Expresión de Receptor No Andrógeno (AR) o Antígeno Específico de Próstata (PSA)

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento demostraron actividad en estas líneas de células TNBC que albergaban mutaciones, mutación p53, amplificación de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, así como aquellos que eran resistentes a los fármacos. A pesar de la composición genética diversa de TNBC, los compuestos descritos aquí eran uniformemente activos en la supresión del crecimiento de células cancerígenas.
- 10 Los compuestos son por lo tanto útiles para suprimir la actividad de RSK, crecimiento de células cancerosas, metabolismo, señalización celular y para promover la muerte celular. La potencia de los compuestos en la inhibición de la actividad de RSK puede evaluarse directamente usando un ensayo de quinasa libre de células con RSK recombinante humana. La especificidad de los inhibidores para RSK puede abordarse evaluando las
- 15 moléculas pequeñas en ensayos que contienen otras quinasas que están estructuralmente relacionadas, como MK2 (proteína quinasa 2 activada por proteína quinasa activada por mitógeno). El crecimiento celular puede medirse usando tinciones de ADN tales como cristal violeta. El metabolismo es alterado por los inhibidores de RSK y se puede evaluar usando azul de Alamar. El ensayo de mammosfera es un medio
- 20 conveniente para medir la forma en que los inhibidores de RSK bloquean la autorrenovación. Hay varios sustratos de RSK en el cáncer, sin embargo, el marcador más confiable para la inactivación de RSK es a través de la pérdida de la proteína 1 de unión a Y-box fosforilada (P-YB-1S102). Los inhibidores de RSK desencadenarán la muerte celular en células cancerosas que pueden evaluarse mediante una serie de

métodos que incluyen la escisión de PARP. La seguridad de los inhibidores de RSK puede evaluarse usando un ensayo de formación de colonias con células CD34+. Las células CD34 + son células progenitoras primarias de la médula ósea. Se las puede inducir a diferenciarse en eritocitos y monocitos maduros usando medios definidos.

- 5 En algunas realizaciones de los métodos de uso de los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como se describe en este documento, es un método para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de RSK en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos. o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, es un método para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de la quinasa S6 ribosómica p90 (RSK) en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como estereoisómero, enantiómero o tautómero individual de los mismos o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, es un método para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de la quinasa S6 ribosómica p90 (RSK) en un mamífero, donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como estereoisómero, enantiómero o tautómero individual de los mismos o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde la enfermedad o condición es cáncer. En algunas realizaciones, es un método para tratar el cáncer en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer de ovario o cáncer de sangre. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar el cáncer de próstata en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como individuo estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar el cáncer de cerebro en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar el cáncer de piel en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar el cáncer de hueso en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como individuo estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos; o una

sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar el cáncer de ovario en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar un cáncer de sangre en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar el cáncer de mama en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar el cáncer de mama en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde el cáncer de mama se selecciona de cáncer de mama Luminal A, Luminal B, Her-2 positivo, triple negativo, cáncer de mama de tipo basal, cáncer de mama inflamatorio, cáncer de mama mutado BRCA1/2, cáncer de mama resistente a fármacos, cáncer de mama de murino, insensible a gefitinib: MDA-MB-231 y cáncer de mama metastásico.

Las realizaciones específicas de los métodos descritos en este documento, que incluyen las condiciones adecuadas para cada una de las realizaciones descritas anteriormente, se describen con más detalle a continuación en las siguientes secciones.

Tratamientos combinados

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) descritos aquí, y sus composiciones, se usan en combinación con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su valor terapéutico para la condición que se va a tratar. En general, las composiciones descritas en este documento y, en realizaciones en las que se emplea terapia combinacional, no es necesario administrar otros agentes en la misma composición farmacéutica, y pueden, debido a diferentes características físicas y químicas, administrarse por rutas diferentes. La determinación del modo de administración y la conveniencia de la administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, está dentro del conocimiento del médico. La administración inicial puede realizarse de acuerdo con protocolos establecidos reconocidos en el campo, y luego, en base a los efectos observados, la dosificación, los modos de administración y los tiempos de administración pueden ser modificados por el médico.

En algunas realizaciones, es apropiado administrar al menos un compuesto descrito en este documento en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentado por un paciente al recibir uno de los compuestos de la presente, tal como un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), es náusea, entonces puede ser apropiado administrar un agente antiemético en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo a modo de ejemplo, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos aquí se puede potenciar mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante en sí mismo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el

beneficio terapéutico global para el paciente se potencia). O, solo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse administrando uno de los compuestos descritos en este documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o condición que se trate, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

Para aplicaciones terapéuticas, en algunas realizaciones, los compuestos o fármacos de la presente invención se administran solos o se coadministran en combinación con quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal y/o inmunoterapia convencionales.

Como ejemplo no limitante, en algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) descritos aquí se coadministran con agentes quimioterapéuticos convencionales que incluyen agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, busulfán, melfalán, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, etc.), antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, azatioprina, metotrexato, leucovorina, capecitabina, citarabina, floxuridina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, raltitrexed, etc.), alcaloides plantares (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido (VP16), etopósido fosfato, tenipósido, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, doxorrubicina, adriamicina, daunorrubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compuestos basados en platino (por ejemplo, cisplatino, oxaloplatino, carboplatino, etc.) y similares.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) descritos en este documento se coadministran con agentes terapéuticos hormonales convencionales que incluyen, pero no se limitan a, esteroides (por ejemplo, dexametasona), finasterida, inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como la goserelina.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) descritos aquí se coadministran con agentes inmunoterapéuticos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, inmunoestimulantes (por ejemplo, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), levamisol, interleucina-2, alfa-interferón, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD33-caliqueamicina, conjugado de exotoxina de anticuerpo monoclonal anti-CD22-pseudomonas, etc.), y radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con ^{111}In , ^{90}Y o ^{131}I , etc.).

En realizaciones adicionales, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) descritos aquí se coadministran con un inhibidor de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), inhibidor STAT 3, inhibidor de Janus quinasa, o inhibidor de EGFR.

La selección particular de los compuestos usados dependerá del diagnóstico de los médicos asistentes y su juicio del estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. En algunas realizaciones, los compuestos se administran concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o condición, la condición del paciente y la selección real de compuestos usados. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de

tratamiento, está dentro del conocimiento del médico después de la evaluación de la enfermedad que se está tratando y la condición del paciente.

5 Las dosificaciones terapéuticamente efectivas pueden variar cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamiento. Los métodos para determinar experimentalmente dosificaciones terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para uso en regímenes de tratamiento combinados se describen en la literatura. Por ejemplo, el uso de la dosificación metronómica, es decir, proveer dosis más frecuentes y más bajas con el fin de minimizar los efectos secundarios tóxicos, se ha descrito ampliamente en la literatura. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que comienzan y cesan varias veces para ayudar con la administración clínica del paciente

10 Para las terapias de combinación descritas en este documento, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán, por supuesto, dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o condición que se está tratando, etcétera. Además, cuando se coadministra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en este documento puede administrarse simultáneamente con el (los) agente (s) biológicamente activo (s), o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico tratante decidirá sobre la secuencia apropiada de administración de proteína en combinación con el (los) agente (s) biológicamente activo (s).

20 En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) descritos en este documento) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una sola forma unificada o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, ya sea como una sola píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en dosis múltiples, o ambos pueden administrarse en dosis múltiples. Si no es simultáneo, el tiempo entre las dosis múltiples puede variar desde más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los métodos de combinación, las composiciones y las formulaciones no están limitadas al uso de solo dos agentes; el uso de combinaciones terapéuticas múltiples también está previsto.

30 Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la (s) condición (es) para la que se busca alivio, se puede modificar de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno o condición que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto. Por lo tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y, por lo tanto, puede desviarse de los regímenes de dosificación expuestos en este documento.

35 Los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación divulgada en este documento pueden ser una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a una administración sustancialmente simultánea. Los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación también se pueden administrar secuencialmente, administrándose el compuesto terapéutico mediante un régimen que requiere administración en dos etapas. El régimen de administración en dos etapas puede requerir la administración secuencial de los agentes activos o la administración separada de los agentes activos separados. El período de tiempo entre las múltiples etapas de administración puede variar de, unos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico. La variación circadiana de la concentración de la molécula diana también puede determinar el intervalo de dosis óptimo.

- En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se usan en combinación con procedimientos que pueden proporcionar un beneficio adicional o sinérgico para el paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) descritos en este documento se administran con radioterapia. Solo a modo de ejemplo, se espera que los pacientes encuentren beneficios terapéuticos y/o profilácticos en los métodos descritos aquí, donde la composición farmacéutica de un compuesto descrito en la presente y/o combinaciones con otros agentes terapéuticos se combinan con pruebas genéticas para determinar si ese individuo es un portador de un gen mutante que se sabe que está correlacionado con ciertas enfermedades o condiciones.
- Los compuestos descritos en este documento y las terapias de combinación se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o condición, y el tiempo de administración de la composición que contiene un compuesto puede variar. De este modo, por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos se usan como profiláctico y se administran continuamente a sujetos con una propensión a desarrollar condiciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o condición. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones pueden administrarse a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. En algunas realizaciones, la administración de los compuestos se inicia dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, preferiblemente dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, más preferiblemente dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas, y lo más preferiblemente dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas. La administración inicial puede ser por cualquier vía práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección en bolo, infusión durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, parche transdérmico, administración bucal, y similares, o una combinación de los mismos. Un compuesto se administra preferiblemente tan pronto como sea posible después de que se detecta o se sospecha la aparición de una enfermedad o condición, y durante un período de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, de 1 día a aproximadamente 3 meses. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto, y la duración puede determinarse utilizando los criterios conocidos. Por ejemplo, el compuesto o una formulación que contiene el compuesto se puede administrar durante al menos 2 semanas, preferiblemente de aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 5 años.

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

- La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene los compuestos descritos en este documento. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende compuestos descritos en este documento en un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de RSK cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un paciente humano.

- En algunas realizaciones, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (II) como un estereoisómero, enantiómero o

tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (III) como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica, como se usa aquí, se refiere a una mezcla de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) descrito en la presente, con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, dispersantes, agentes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Al practicar los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos descritos aquí se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o condición a tratar. En algunas realizaciones, el mamífero es un humano. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) pueden usarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas (como en terapia de combinación).

La administración de los compuestos descritos aquí, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para prestar servicios similares. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden preparar combinando un compuesto descrito en este documento con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas descritas aquí se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta puede ser una única unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto descrito en la presente en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosis. Los métodos reales de preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición para administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas útiles aquí también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición, y que puede

administrarse sin toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares. Una discusión detallada de los vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables se presenta en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en este documento está en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, los vehículos son particulados, de modo que las composiciones son, por ejemplo, en forma de tableta o polvo. En algunas realizaciones, los vehículos son líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en la administración por inhalación.

Cuando se destina para administración oral, la composición farmacéutica preferiblemente está en forma sólida o líquida, donde las formas semisólida, semilíquida, suspensión y gel se incluyen dentro de las formas consideradas aquí como sólidas o líquidas.

En algunas realizaciones, como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se formula en forma de polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o similar. Tal composición sólida típicamente contendrá uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. En algunas realizaciones, está presente uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido alginico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. En algunas realizaciones, el líquido es para administración oral o para administración por inyección, como dos ejemplos. Cuando se pretende para administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En algunas realizaciones, en una composición destinada a administrarse por inyección, se incluye uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, regulador, estabilizante y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas descritas aquí, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como solvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; reguladores tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis

múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

5 Una composición farmacéutica líquida descrita en el presente documento destinada a administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto descrito en la presente de tal manera que se obtenga una dosificación adecuada. Típicamente, esta cantidad es al menos 0,01% de un compuesto descrito en este documento en la composición. Cuando se destina a administración oral, esta cantidad puede variarse para que esté entre 0,1 y aproximadamente 70% del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre aproximadamente 4% y 10 aproximadamente 50% del compuesto descrito en este documento. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre 0,01 y 10% en peso del compuesto antes de la dilución descrita en este documento.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita aquí está destinada a la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, ungüento o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. En algunas realizaciones, los agentes espesantes están presentes en una composición 20 farmacéutica para administración tópica. En algunas realizaciones destinadas a la administración transdérmica, la composición incluye un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen una concentración del compuesto descrito en este documento de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita aquí está destinada a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleosa como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

30 La composición farmacéutica descrita en este documento puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. En algunas realizaciones, los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son típicamente inertes, y se 35 seleccionan de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, en algunas realizaciones, los ingredientes activos están encerrados en una cápsula de gelatina.

40 La composición farmacéutica descrita en este documento en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto descrito en la presente y de ese modo ayuda a la administración del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

45 La composición farmacéutica descrita en este documento puede consistir en unidades de dosificación que se pueden administrar como un aerosol. El término aerosol se utiliza para denotar una variedad de sistemas que van desde los de naturaleza coloidal a los sistemas que consisten en paquetes presurizados. En algunas realizaciones, la administración es mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bomba adecuado que dispensa los ingredientes activos. En algunas realizaciones, los aerosoles de los compuestos descritos aquí se suministran en sistemas monofásicos,

bifásicos o trifásicos con el fin de suministrar el (los) ingrediente (s) activo (s). La administración del aerosol incluye el contenedor necesario, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin excesiva experimentación, puede determinar los aerosoles preferidos.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se preparan por metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se prepara una composición farmacéutica destinada a administrarse por inyección combinando un compuesto descrito en este documento con agua destilada estéril para formar una solución. En algunas realizaciones, se agrega un
- 10 tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan de forma no covalente con el compuesto descrito en este documento para facilitar la disolución o la suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

- 15 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se formulan para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada incluyen sistemas de bombeo osmótico y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se dan en la patente de EE.UU. Nos. 3.845.770 y 4.326.525 y en P. J. Kuzma et al., Regional Anesthesia 22 (6): 543 -
- 20 551 (1997), todas las cuales se incorporan aquí como referencia.

- 25 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se administran a través de sistemas de administración intranasal de fármacos para terapias médicas locales, sistémicas y de nariz a cerebro. Los expertos en la técnica conocen la tecnología de Dispersión de Partículas Controladas (CPD)TM, botellas de aspesores nasales tradicionales, inhaladores o nebulizadores para proporcionar un suministro efectivo local y sistémico de fármacos dirigiéndose a la región olfativa y los senos paranasales.

- 30 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento también se refieren a un dispositivo de administración intravaginal de la envoltura o del núcleo adecuado para la administración a la hembra humana o animal. En algunas realizaciones, el dispositivo está compuesto por el ingrediente farmacéutico activo en una matriz de polímero, rodeado por una funda, y capaz de liberar el compuesto en un patrón de orden sustancialmente cero sobre una base diaria similar a los dispositivos utilizados para aplicar testosterona como se describe en la Solicitud de Patente Publicada PCT No. WO 98/50016.
- 35

- 40 Los métodos actuales para administración ocular incluyen administración tópica (gotas para los ojos), inyecciones subconjuntivales, inyecciones perioculares, inyecciones intravítreas, implantes quirúrgicos e iontoforesis (usa una pequeña corriente eléctrica para transportar medicamentos ionizados hacia y a través de los tejidos corporales). Los expertos en la técnica combinarán los excipientes más adecuados con el compuesto para una administración intraocular segura y efectiva.

- 45 La ruta más adecuada dependerá de la naturaleza y la gravedad de la condición que se trata. Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de métodos de administración (por ejemplo, oral, intravenosa, inhalación, subcutánea, rectal, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otros asuntos relevantes para la administración de los compuestos a un sujeto en necesidad de eso.

Métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

Los compuestos descritos en este documento se pueden usar en la preparación de medicamentos para el tratamiento del cáncer, o para el tratamiento de enfermedades o condiciones que se beneficiarían, al menos en parte, de la inhibición de RSK. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o condiciones descritas en este documento en un sujeto que necesita tal tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o farmacéuticamente aceptable solvato de los mismos, en cantidades terapéuticamente efectivas para dicho sujeto.

Los compuestos descritos en este documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de drogas; la severidad del trastorno o condición particular; y el sujeto sometido a terapia. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente efectiva es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, de 0,07 mg) a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferiblemente una dosis terapéuticamente efectiva es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferiblemente una dosis terapéuticamente efectiva es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g). En algunas realizaciones, las dosificaciones diarias apropiadas para los compuestos descritos en este documento descritos en este documento son de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. En algunas realizaciones, las dosificaciones diarias son de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, que incluye, pero no se limita a, humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, administrada convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas, que incluyen, pero no se limitan a, hasta a cuatro veces al día o en forma de liberación prolongada. En algunas realizaciones, las formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral incluyen de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. En algunas realizaciones, la dosificación unitaria es aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente, 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 500 mg.

Los rangos de dosis efectivas proporcionados en este documento no pretenden ser limitantes y representan rangos de dosis preferidos. Tales dosificaciones pueden alterarse dependiendo de una serie de variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o condición que se va a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o condición que está siendo tratada, y el juicio del practicante. Sin embargo, la dosificación más preferida se adaptará al sujeto individual, tal como se entiende y puede determinar un experto en las técnicas pertinentes. (véase, por ejemplo, Berkowet *al.*, eds., *The Merck Manual*, 16th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodmanetna., eds., *Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's *Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co.,

Boston, (1985); Osolci al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

5 La dosis total requerida para cada tratamiento se puede administrar mediante dosis múltiples o en una dosis única a lo largo del día, si así lo desea. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación se incrementa en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. El compuesto o composición farmacéutica de diagnóstico se puede administrar solo o junto con otros
10 diagnósticos y/o productos farmacéuticos dirigidos a la patología, o dirigidos a otros síntomas de la patología. Los receptores de la administración de compuestos y/o composiciones descritos en este documento pueden ser cualquier animal vertebrado, tal como mamíferos. Entre los mamíferos, los destinatarios preferidos son los mamíferos de los Órdenes del Primate (incluidos humanos, simios y monos), Arteriodactyla (incluidos
15 caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), Rodenta (incluidos ratones, ratas, conejos y hámsters) y Carnivora. (incluidos gatos y perros). Entre las aves, los destinatarios preferidos son pavos, pollos y otros miembros del mismo orden. Los destinatarios más preferidos son los humanos.

20 Las composiciones que contienen el (los) compuesto (s) descrito (s) en este documento pueden administrarse para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o condición, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o condición. Las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad o condición, la terapia
25 previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los medicamentos y el criterio del médico tratante.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos aquí se administran a un paciente susceptible o en peligro de una enfermedad, trastorno o condición particular. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis
30 profilácticamente efectiva". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, peso y similares del paciente. Cuando se usa en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, terapia previa, estado de salud del paciente y respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante.

35 En el caso en que la condición del paciente no mejore, a discreción del médico, la administración de los compuestos, en algunas realizaciones, se administra crónicamente, es decir, durante un período de tiempo prolongado, incluso durante toda la vida del paciente con el fin de mejorar o controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

40 En el caso en el que el estado del paciente mejora, a discreción del médico, la administración de los compuestos, en algunas realizaciones, se administra continuamente; alternativamente, en algunas realizaciones, la dosis de fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). La duración del feriado del medicamento puede variar entre 2 días y 1 año, incluso a modo de ejemplo solamente, 2
45 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. En algunas realizaciones, la reducción de la dosis durante un descanso del fármaco es de aproximadamente 10% a

aproximadamente 100%, que incluye, solo a modo de ejemplo, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%,
 5 aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente el 100%.

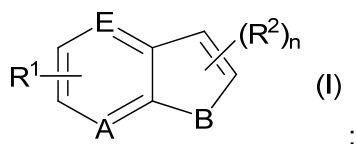
Una vez que ha ocurrido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Subsecuentemente, la dosificación o la
 10 frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva la enfermedad, trastorno o condición mejorada. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en este documento está en formas de dosificación unitaria adecuadas para administración única de dosificaciones
 15 precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. En algunas realizaciones, la dosificación unitaria está en forma de un paquete que contiene cantidades discretas de la formulación. Ejemplos no limitantes son tabletas o cápsulas envasadas, y polvos en
 20 viales o ampollas. En algunas realizaciones, las composiciones de suspensión acuosa se envasan en recipientes de dosis única no recerrables. Alternativamente, en algunas realizaciones, se usan recipientes reutilizables de dosis múltiple, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. A modo de ejemplo solamente, en algunas realizaciones, las formulaciones para inyección parenteral se presentan en forma de
 25 dosificación unitaria, que incluyen, pero sin limitación, ampollas, o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o
 30 animales de experimentación, que incluyen, entre otros, la determinación de la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de
 35 ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un rango de dosificación para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen ED₅₀ con toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada.

Preparación de los compuestos de la invención

40 Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para preparar compuestos de esta invención, es decir, compuestos de fórmula (I):



donde n, A, B, E, R¹ y R² son como se definieron anteriormente en el Resumen de la invención, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Se entiende que un experto en la técnica podría hacer los compuestos descritos en este documento por métodos similares o por métodos conocidos por un experto en la técnica. También se entiende que un experto en la técnica podría realizar de una manera similar a la descrita a continuación otros compuestos descritos aquí que no se ilustran específicamente a continuación utilizando los componentes de partida apropiados y
10 modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida se pueden obtener de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc., o sintetizados de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th edition (Wiley, 2007)) o preparados como se describe en
15 el presente documento.

También se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

- 20 Los expertos en la técnica también apreciarán que, en el proceso descrito a continuación, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar protección mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxí, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxí incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o
25 trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen C(O)R "(donde R" es alquilo, arilo o aralquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.
- 30 En algunas realizaciones, los grupos protectores se agregan o eliminan de acuerdo con técnicas estándar, que son conocidas por un experto en la técnica y como se describe en este documento.

- El uso de grupos protectores se describe en detalle en Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4th Ed., Wiley. El grupo protector
35 también puede ser una resina de polímero tal como una resina de Wang o una resina de 2-clorotritil-cloruro.

- Los expertos en la técnica apreciarán también, aunque dichos derivados protegidos de compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para
40 formar compuestos descritos aquí que son farmacológicamente activo. Tales derivados pueden, por lo tanto, describirse como "profármacos". Todos los profármacos de compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de los compuestos descritos en este documento.

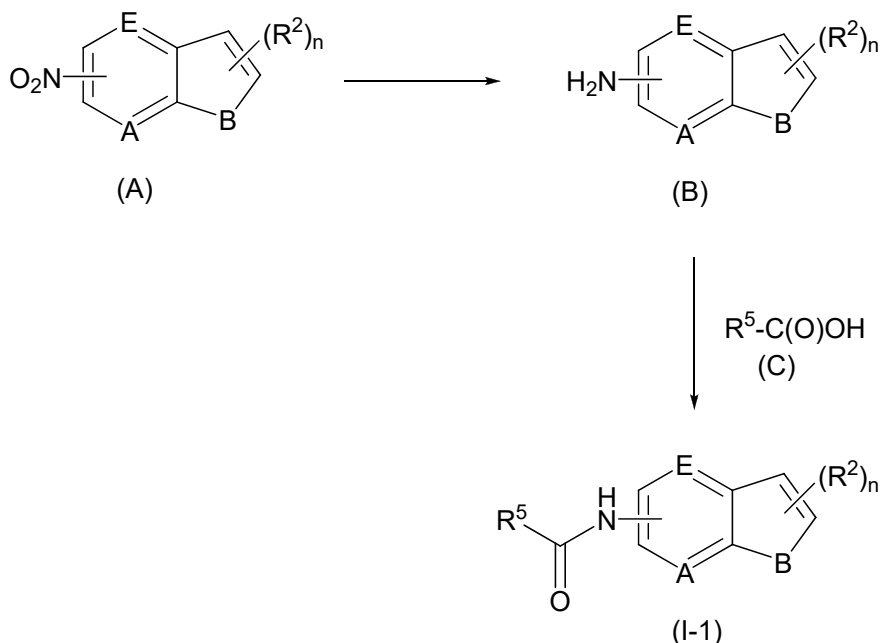
- Los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) pueden contener al menos un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, pueden existir como racematos, enantiómeros y/o
45 diastereoisómeros. En algunas realizaciones, los enantiómeros o diastereoisómeros específicos se preparan utilizando el material de partida quiral apropiado.

Alternativamente, en algunas realizaciones, las mezclas diastereoisoméricas o las mezclas racémicas de los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) se resuelven en sus respectivos enantiómeros o diastereoisómeros. Los métodos para la resolución de mezclas diastereoisoméricas o mezclas racémicas de los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se describen en el presente documento, o intermedios preparados en este documento, son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, E.L. Eliel and S.H. Wilen, in *Stereochemistry of Organic Compuestos*; John Wiley & Sons: New York, 1994; Capítulo 7, y las referencias citadas en este documento). Procesos adecuados tales como cristalización (por ejemplo, cristalización preferencial, cristalización preferencial en presencia de aditivos), transformación asimétrica de racematos, separación química (por ejemplo, formación y separación de diastereómeros tales como mezclas de sales diastereoméricas o el uso de otros agentes de resolución; separación a través de complejos y compuestos de inclusión), resolución cinética (por ejemplo, con catalizador de tartrato de titanio), resolución enzimática (por ejemplo, mediada por lipasa) y separación cromatográfica (por ejemplo, HPLC con fase estacionaria quiral y/o tecnología de lecho móvil simulado o cromatografía de fluido supercrítico y técnicas relacionadas) son algunos de los ejemplos que se pueden aplicar (véase, por ejemplo, TJ Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

Preparación de compuestos de fórmula (I-1)

Los compuestos de fórmula (I-1) son compuestos de fórmula (I) y se preparan como se expone a continuación en el Esquema de reacción 1 en donde n, E, A, B, R² y R⁵ son como se describió anteriormente en el Resumen de la invención.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



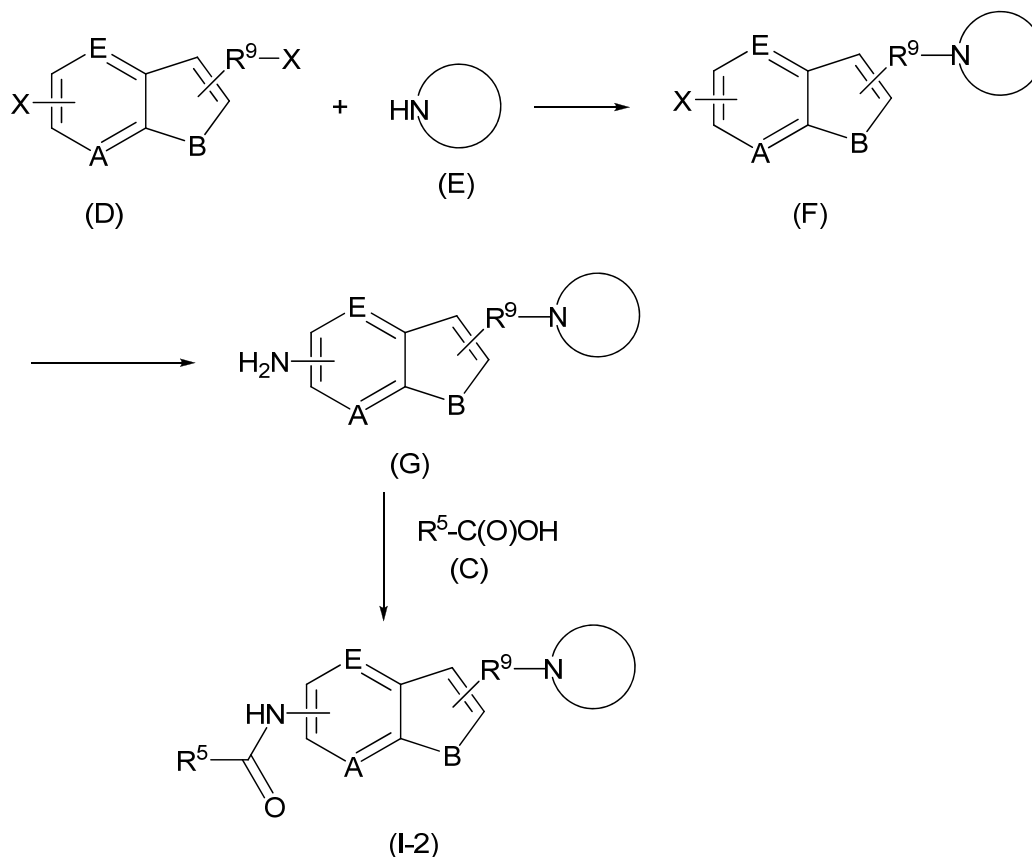
Los compuestos de fórmula (A) y fórmula (C) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (I-1) se preparan reduciendo primero un compuesto de fórmula (A) en un solvente prótico, tal como metanol, bajo condiciones de reducción estándar, tal como el tratamiento con níquel Raney a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (B) se aísla a continuación de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar, tales como evaporación y purificación por cromatografía de columna instantánea. El compuesto de fórmula (B) se trata a continuación con un compuesto de fórmula (C) a temperatura ambiente bajo condiciones de formación de amida estándar para producir un compuesto de fórmula (I-1), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tal como extracción con solvente orgánico, evaporación y cromatografía de columna.

Preparación de compuestos de fórmula (I-2)

Los compuestos de fórmula (I-2) son compuestos de fórmula (I) y se preparan como se expone a continuación en el Esquema de reacción 2, en donde E, A, B y R⁵ son como se describió anteriormente en el Resumen de la invención y cada X es independientemente bromo o cloro y R⁹ es alquileo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



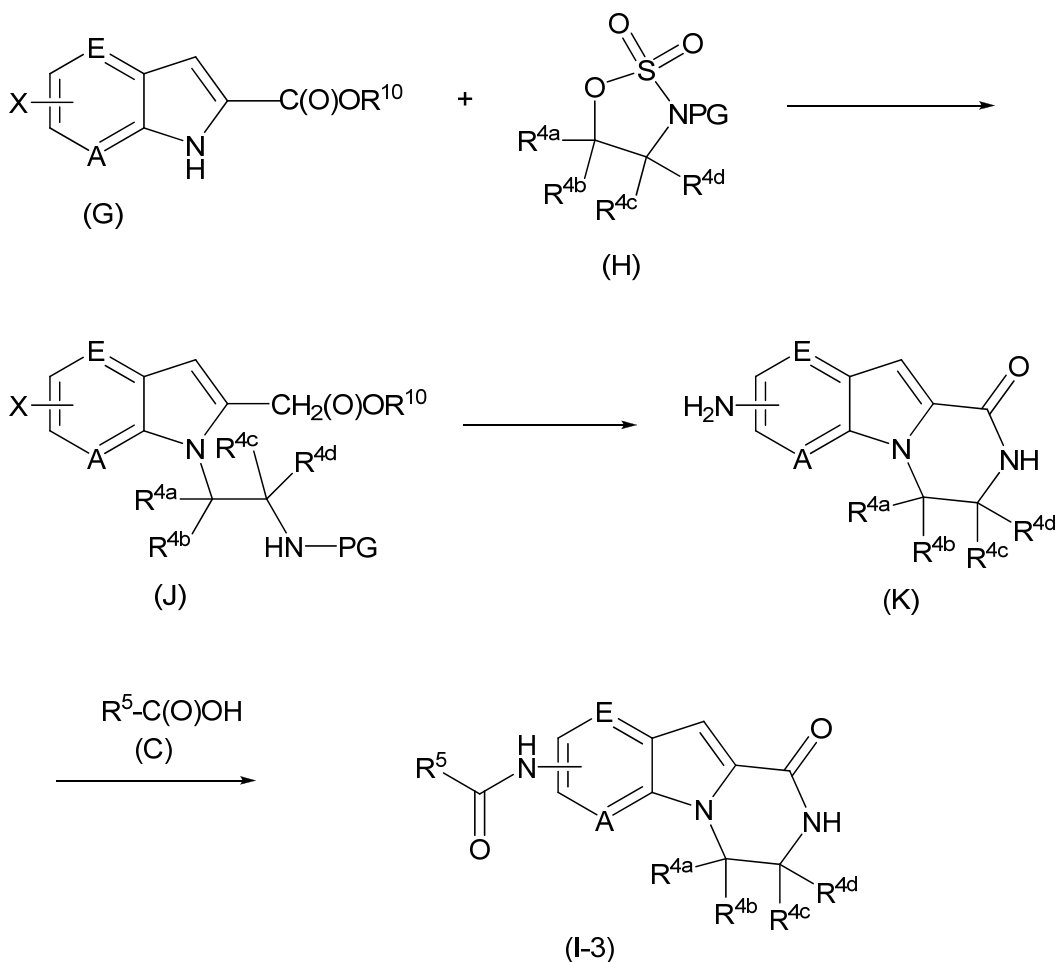
Los compuestos de fórmula (C), fórmula (D) y fórmula (E) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. En particular, los compuestos de fórmula (E) son N-heterocíclicos opcionalmente sustituidos como se definen aquí.

En general, los compuestos de fórmula (I-2) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (D) bajo condiciones de alquilación estándar para producir compuestos de fórmula (F), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (F) se trata luego bajo reacción de aminación estándar de Buchwald-Hartwig mediante el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de aminas con condiciones de haluros de arilo para producir un compuesto de fórmula (G), que se aísla mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (G) se trata luego con un compuesto de fórmula (C) en condiciones estándar de formación de amida para producir un compuesto de fórmula (I-2), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción, evaporación y cromatografía de columna.

Preparación de compuestos de fórmula (I-3)

Los compuestos de fórmula (I-3) son compuestos de fórmula (I) y se preparan como se expone a continuación en el Esquema de reacción 3 donde E, A, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d} y R⁵ son como se describió anteriormente en el Resumen de la invención y cada X es independientemente bromo o cloro, R¹⁰ es alquilo y PG es un grupo protector de nitrógeno, tal como t-butoxicarbonilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



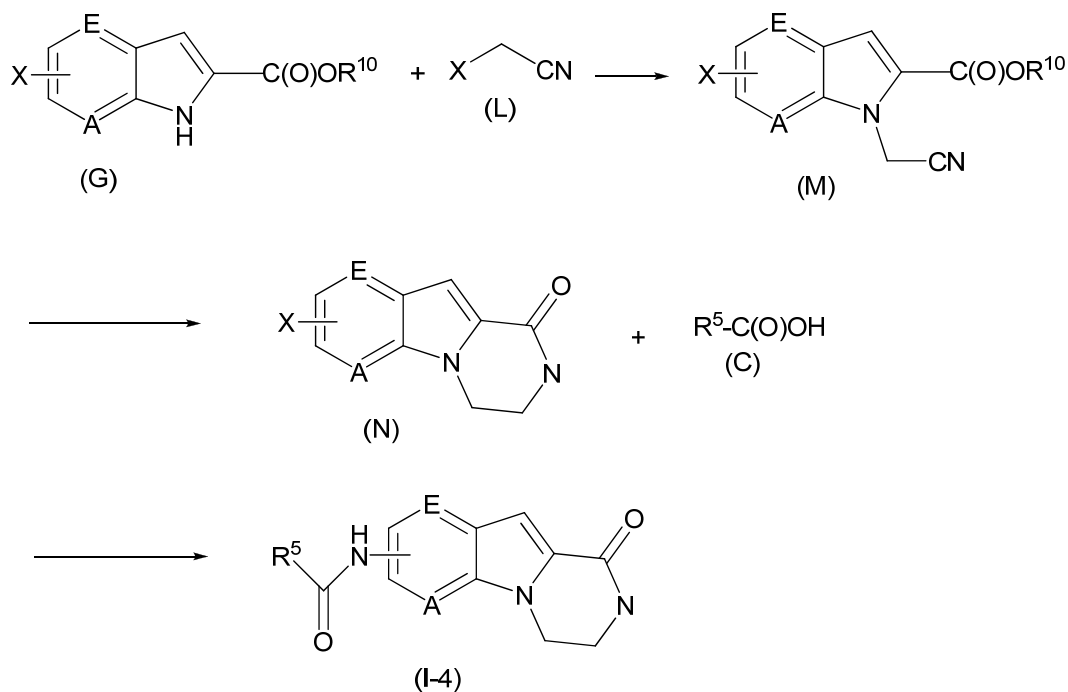
Los compuestos de fórmula (G), fórmula (H) y fórmula (C) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos por un experto en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (I-3) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (G) con un compuesto de fórmula (H) bajo una sustitución nucleofílica estándar bajo condiciones básicas para producir un compuesto de fórmula (J), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción con solvente orgánico, evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (J) se trata a continuación en condiciones de ciclación de lactama estándar para producir un compuesto de fórmula (K), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción con solvente, evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (K) se trata a continuación con un compuesto de fórmula (C) en condiciones de formación de amida estándar para producir un compuesto de fórmula (I-2), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción, evaporación y cromatografía de columna.

Preparación de compuestos de fórmula (I-4)

Los compuestos de fórmula (I-4) son compuestos de fórmula (I) y se preparan como se expone a continuación en el Esquema de reacción 4 en donde E, A y R⁵ son como se describió anteriormente en el Resumen de la invención y X es independientemente bromo o cloro y R¹⁰ es alquilo

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



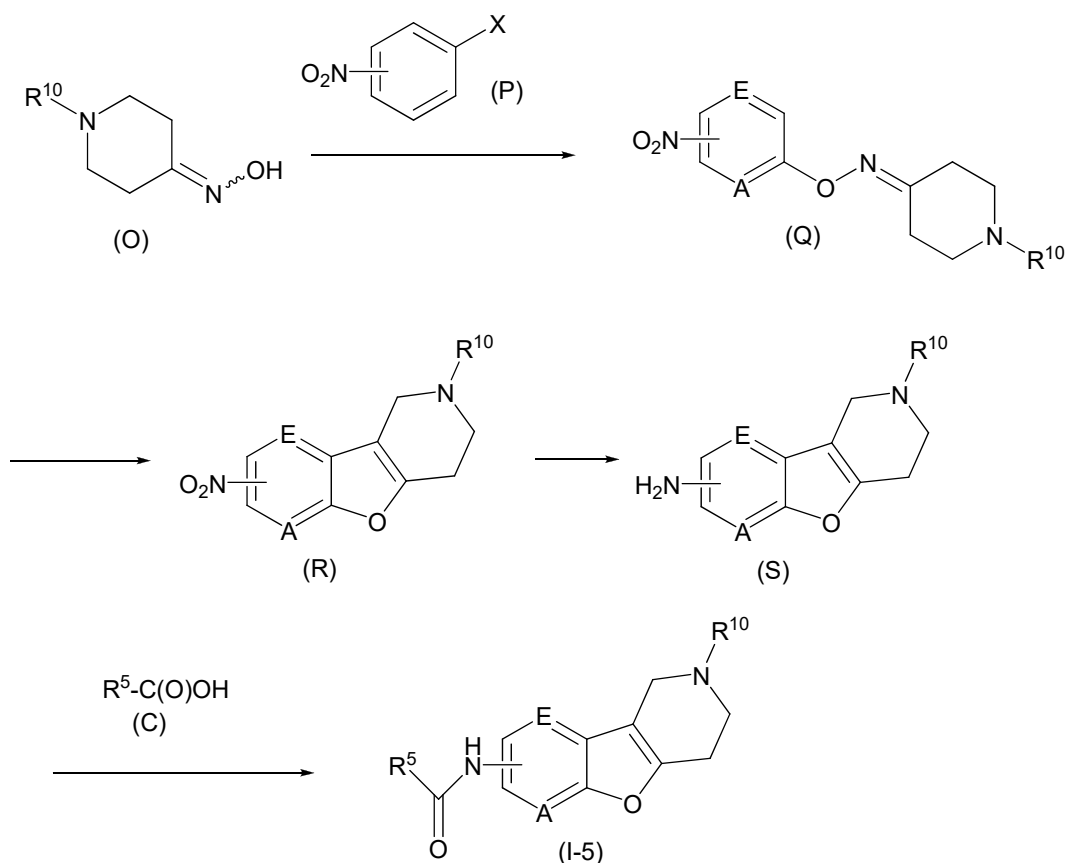
Los compuestos de fórmula (G), fórmula (L) y fórmula (C) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos por un experto en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (I-4) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (G) con un compuesto de fórmula (L) bajo condiciones de alquilación estándar para producir un compuesto de fórmula (M), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como filtración. El compuesto de fórmula (M) se trata a continuación bajo condiciones de ciclación de lactama convencionales para producir un compuesto de fórmula (N), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (N) se trata luego con un compuesto de fórmula (C) bajo condiciones estándar de formación de amida para producir un compuesto de fórmula (I-4), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción, evaporación y cromatografía de columna.

Preparación de compuestos de fórmula (I-5)

Los compuestos de fórmula (I-5) son compuestos de fórmula (I) y se preparan como se expone a continuación en el Esquema de reacción 5 en donde E, A y R⁵ son como se describió anteriormente en el Resumen de la invención y X es independientemente bromo o cloro y R¹⁰ es alquilo

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



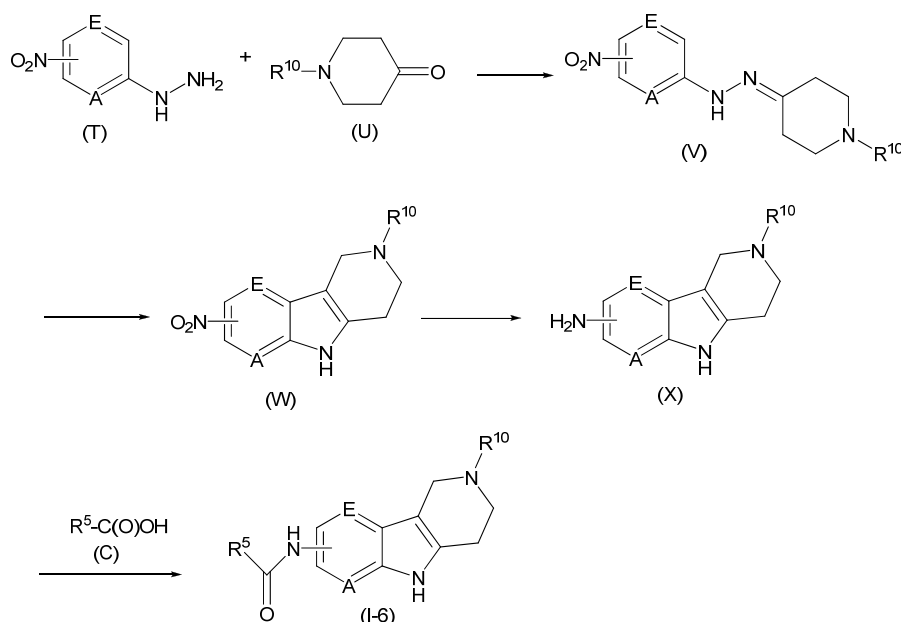
Los compuestos de fórmula (O), fórmula (P) y fórmula (C) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (I-5) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (O) con un compuesto de fórmula (P) bajo una sustitución nucleofílica estándar bajo condiciones básicas para producir un compuesto de fórmula (Q), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción, evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (Q) se trata a continuación en condiciones de síntesis de tipo indol de Fischer para producir un compuesto de fórmula (R), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción, evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (R) se trata a continuación bajo condiciones de reducción convencionales, tales como tratamiento con Níquel Raney e hidrato de hidrazina, para producir un compuesto de fórmula (S), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como tal como evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (S) se trata después con un compuesto de fórmula (C) bajo condiciones estándar de formación de amida para producir un compuesto de fórmula (I-5), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción, evaporación y cromatografía de columna.

Preparación de compuestos de fórmula (I-6)

Los compuestos de fórmula (I-6) son compuestos de fórmula (I) y se preparan como se expone a continuación en el Esquema de reacción 6 en donde E, A y R⁵ son como se describió anteriormente en el Resumen de la invención y R¹⁰ es alquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 6



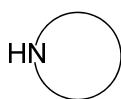
Los compuestos de fórmula (T), fórmula (U) y fórmula (C) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (I-6) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (T) con un compuesto de fórmula (U) bajo condiciones de reacción de aminación reductiva estándar para formar un compuesto de fórmula (V), que se aísla a partir de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales

como extracción con solvente orgánico y evaporación. El compuesto de fórmula (V) se trata a continuación bajo condiciones de síntesis de indol de Fischer para formar un compuesto de fórmula (W), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción con solvente orgánico, evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (W) luego se trata bajo condiciones de reducción estándar, tales como tratamiento con Níquel Raney e hidrato de hidrazina a temperatura ambiente, para formar un compuesto de fórmula (X), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tal como filtración, evaporación y cromatografía de columna instantánea. El compuesto de fórmula (X) se trata después con un compuesto de fórmula (C) bajo condiciones estándar de formación de amida para producir un compuesto de fórmula (I-6), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción por solvente, evaporación y cromatografía de columna.

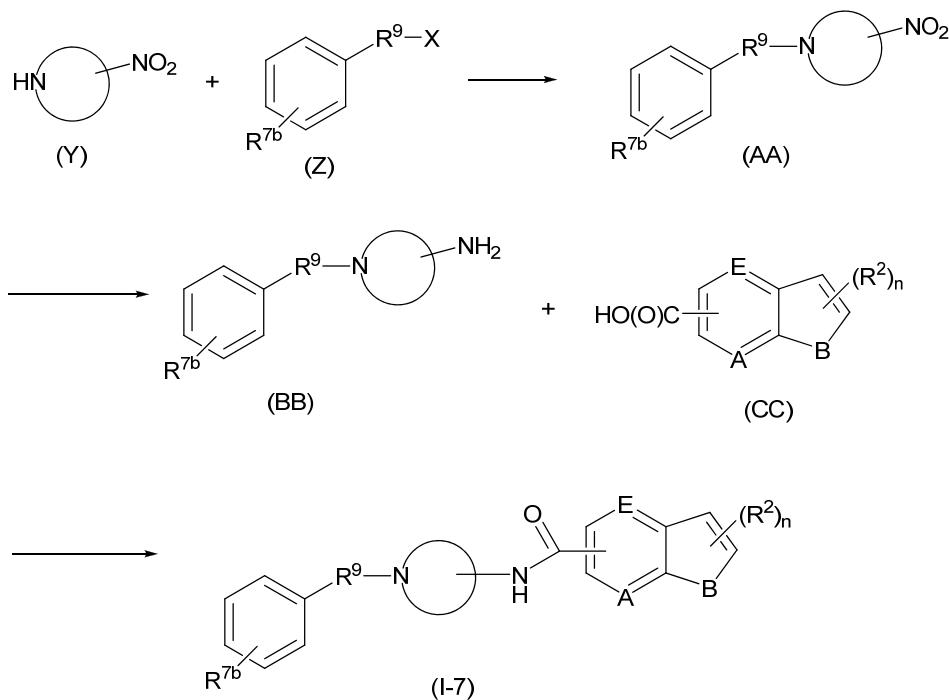
Preparación de compuestos de fórmula (I-7)

Los compuestos de fórmula (I-7) son compuestos de fórmula (I) y se preparan como se expone a continuación en el Esquema de reacción 7 donde n, E, A, B y R² son como se describió anteriormente en el Resumen de la invención y X es bromo o cloro, R⁹ es alquileo, R^{7b} es halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶ o -C(O)N(R⁶)₂ donde R⁶ es como se describió anteriormente en el Resumen de la invención y



es un N-heteroarilo monocíclico:

ESQUEMA DE REACCIÓN 7

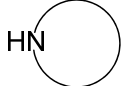


Los compuestos de fórmula (Y), fórmula (Z) y fórmula (CC) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por un experto en la técnica.

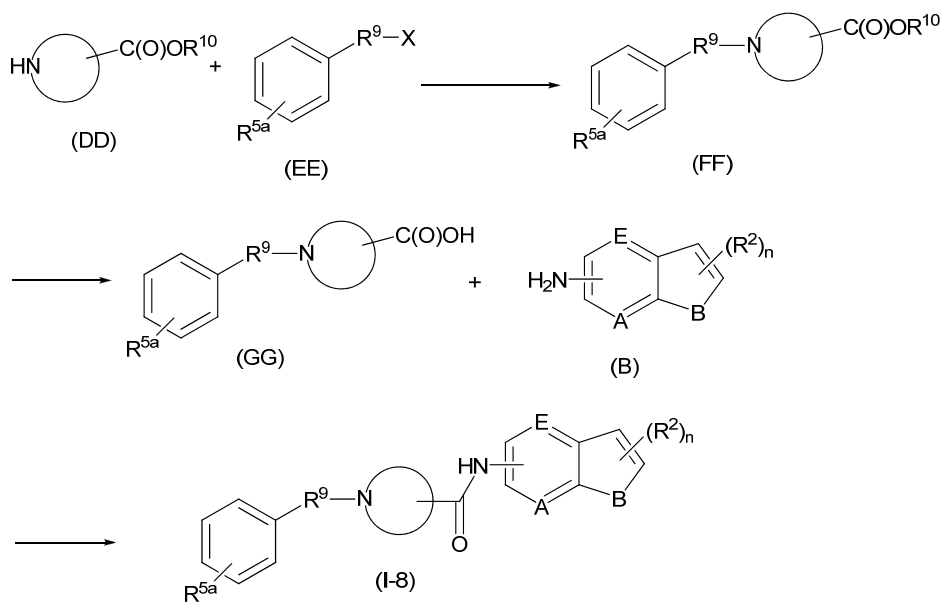
- 5 En general, los compuestos de fórmula (I-7) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (Y) con un compuesto de fórmula (Z) bajo condiciones de alquilación de nitrógeno estándar para formar un compuesto de fórmula (AA), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción con solvente orgánico y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (AA) se trata a continuación bajo condiciones de reducción convencionales, tales como tratamiento con hierro en ácido acético, para formar un compuesto de fórmula (BB), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como solvente orgánico extracción y evaporación. El compuesto de fórmula (BB) se trata a continuación con un compuesto de formula (CC) bajo condiciones de formación de amida estándar para producir un compuesto de fórmula (I-7), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción por solvente, evaporación y cromatografía de columna.

Preparación de compuestos de fórmula (I-87)

- 20 Los compuestos de fórmula (I-8) son compuestos de fórmula (I) y se preparan como se expone a continuación en el Esquema de reacción 8 en donde n, E, A, B y R² son como se describió anteriormente en el Resumen de la invención y X es bromo o cloro, R⁹ es alquileo, R¹⁰ es alquilo, R^{5a} es halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶ o -C(O)N(R⁶)₂ donde R⁶ es como se describió anteriormente en el

Resumen de la invención y  es un N-heteroarilo opcionalmente sustituido:

ESQUEMA DE REACCIÓN 8



Los compuestos de fórmula (DD), fórmula (EE) y fórmula (B) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 En general, los compuestos de fórmula (I-8) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (DD) con un compuesto de fórmula (EE) bajo condiciones de alquilación de nitrógeno estándar para formar un compuesto de fórmula (FF), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción con solvente orgánico, evaporación y cromatografía de columna. El compuesto de fórmula (FF) se trata a continuación bajo condiciones de hidrólisis básicas estándar para formar un compuesto de fórmula (GG), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción con solvente orgánico y evaporación de solventes. El compuesto de fórmula (GG) se trata a continuación con un compuesto de fórmula (B) bajo condiciones de formación de amida convencionales para producir un compuesto de fórmula (I-8), que se aísla de las condiciones de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar, tales como extracción por solvente, evaporación y cromatografía de columna.

Ejemplos Sintéticos

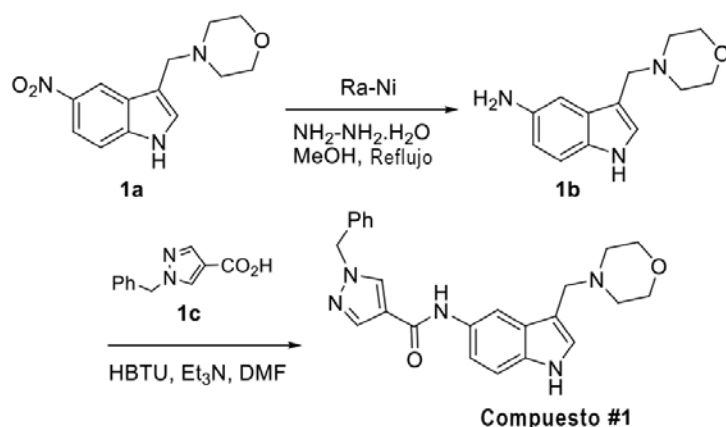
- 20 Los siguientes ejemplos sintéticos, que están dirigidos a la preparación de los intermedios y/o compuestos descritos en este documento, se proporcionan como una guía para ayudar en la práctica de la invención, y no pretenden ser una limitación del alcance de la invención.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se pueden usar en este documento en los siguientes Ejemplos Sintéticos:

- 25 AcOH para ácido acético;
ACN para acetonitrilo;
Boc para *t*-butoxicarbonilo;
BH₃·THF para complejo de borano tetrahidrofurano;
BOP para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio;
30 18-crown-6 para 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano;
DCM para diclorometano;
DMF para *N,N*-dimetilformamida;
Et₃N para trietilamina;
EtOAc para acetato de etilo;
35 EtOH para etanol;
h para horas;

- HATU para hexafluorofostato 3-óxido de 1-[*bis*(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio;
- HBTU para hexafluorofostato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
- LiHMDS para bis(trimetilsilil)amida de litio;
- 5 min. para minutos;
- MeOH para metanol;
- NaOH para hidróxido de sodio;
- RMN para resonancia magnética nuclear;
- Pd/C durante metal de paladio sobre carbón;
- 10 Pd₂(dba)₃ para Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0);
- Ph para fenilo;
- P^tBu₃ para tri-*tert*-butilfosfina;
- PPA para ácido polifosfórico
- ⁱPr₂NEt para diisopropiletilamina;
- 15 Ra-Ni para Níquel Raney;
- rt para temperatura ambiente;
- TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio;
- TFA para ácido trifluoroacético;
- THF para tetrahidrofurano;
- 20 TLC durante cromatografía de capa fina.
- Ejemplo sintético 1
- Síntesis de 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #1

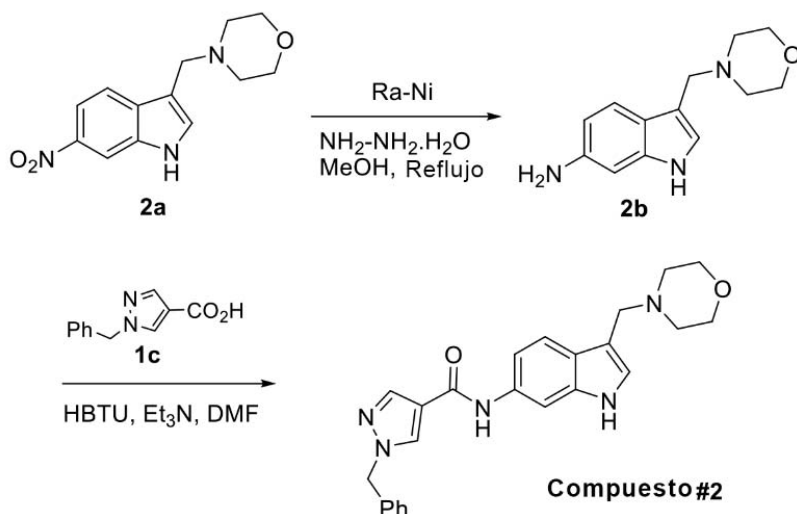


A. Una solución de 4-((5-nitro-1H-indol-3-il)metil)morfolino (compuesto (1A) (0.42 g, 1.607 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con Miquel Raney (~100 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0.78 mL, 16.074 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 10-15 minutos en un baño de aceite precalentado y luego regresó a la temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (2 x 15 mL). La capa de metanol combinada se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 5:95) sobre sílica gel para obtener 3-(morfolinometil)-1H-indol-5-amina, compuesto 1b, (0.3 g, 81%) como un sólido de color marrón.

B. Una solución de 3-(morfolinometil)-1H-indol-5-amina (compuesto 1b, 0.215 g, 0.929 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1c, 0.21 g, 1.022 mmol) y Et₃N (0.26 mL, 1.859 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con HBTU (0.35 g, 0.929 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #1, (0.3 g, 78%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.36 (brs, 4H), 3.50-3.60 (m, 6H), 5.39 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 7H), 7.87 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.88 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %): 416 (MH⁺, 100%).

Ejemplo sintético 2

Síntesis de 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #2

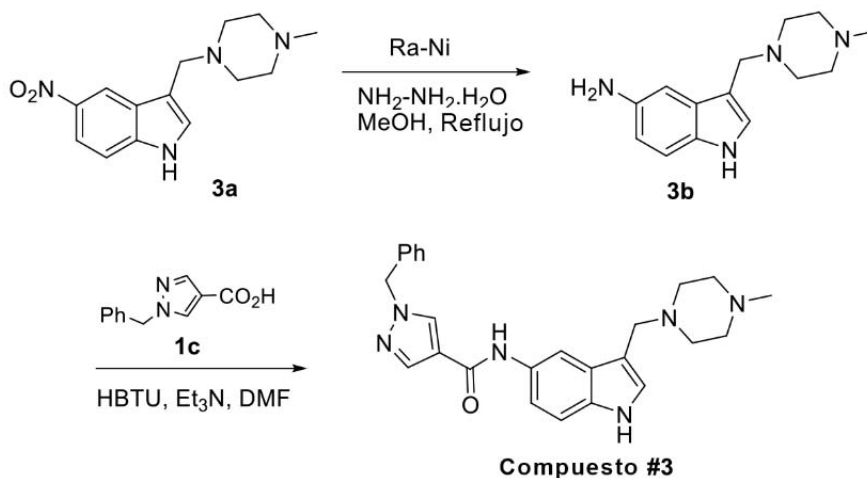


A. Una solución de 4-((6-nitro-1H-indol-3-il)metil)morfolino (compuesto 2a, 0.325 g, 1.243 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con Miquel Raney (~50 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0.6 mL, 12.438 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 10-15 minutos en un baño de aceite precalentado y luego regresó a la temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (2 x 15 mL). La capa de metanol combinada se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 5:95) sobre sílica gel para obtener 3-(morfolinometil)-1H-indol-6-amina, compuesto 2b (0.27 g, 94%) como un sólido de color bronce.

B. Una solución de 3-(morfolinometil)-1H-indol-6-amina (compuesto 2b, 0.26 g, 1.124 mmol), 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico acid (compuesto 1c, 0.25 g, 1.236 mmol) y Et₃N (0.31 mL, 2.248 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con HBTU (0.42 g, 1.124 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #2, (0.43 g, 92%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.36 (brs, 4H), 3.54-3.57 (m, 6H), 5.39 (s, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.54 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.94 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.87 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %): 416 (MH⁺, 100%).

Ejemplo sintético 3

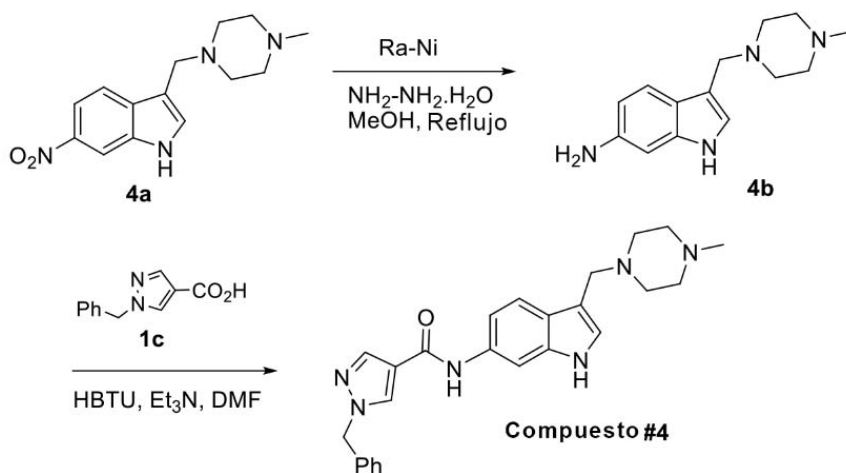
Síntesis de 1-bencil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #3



- 5 A. Una solución de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-nitro-1H-indol (compuesto 3a, 0.25 g, 0.911 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con Miquel Raney (~50 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0.44 mL, 9.113 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 10-15 minutos en un baño de aceite precalentado y luego regresó a la temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (2 x 15 mL). La capa de metanol combinada se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 5:95) sobre sílica gel para obtener 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-5-amina, compuesto 3b, (0.19 g, 86%) como un sólido de color bronce.
- 10
- 15 B. Una solución de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-5-amina (compuesto 3b, 0.175 g, 0.716 mmol), 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico acid (compuesto 1c, 0.16 g, 0.787 mmol) y Et₃N (0.2 mL, 1.432 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HBTU (0.27 g, 0.716 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #3, (0.26 g, 85%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.21 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 8H), 3.55 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.27-7.39 (m, 7H), 7.83 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %): 429 (MH⁺, 100%).
- 20
- 25

Ejemplo sintético 4

Síntesis de 1-bencil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #4

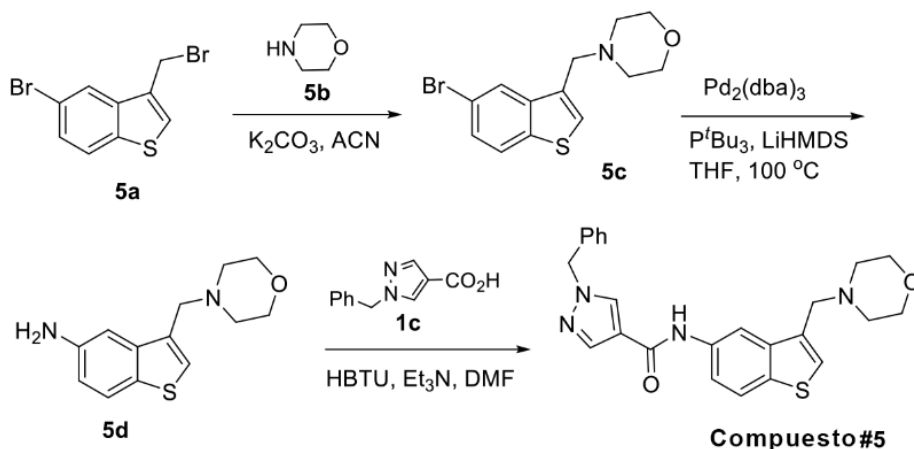


A. Una solución de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-nitro-1H-indol (compuesto 4a, 0.32 g, 1.166 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con Miquel Raney (~50 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0.56 mL, 11.665 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 10-15 minutos en un baño de aceite precalentado y luego regresó a la temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (2 x 15 mL). La capa de metanol combinada se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 5:95) sobre sílica gel para obtener 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-6-amina, compuesto 4b, (0.26 g, 91%) como un sólido de color bronce.

B. Una solución de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-6-amina (compuesto 4b, 0.245 g, 1.002 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1c, 0.22 g, 1.102 mmol) y Et₃N (0.28 mL, 2.005 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HBTU (0.38 g, 1.002 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #4, (0.335 g, 80%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2.12 (s, 3H), 2.20-2.40 (m, 8H), 3.56 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.14 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 0.9, 4.2 Hz), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, H = 4.2 Hz), 7.93 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %): 429 (MH⁺, 100%).

25 Ejemplo sintético 5

Síntesis de 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #5

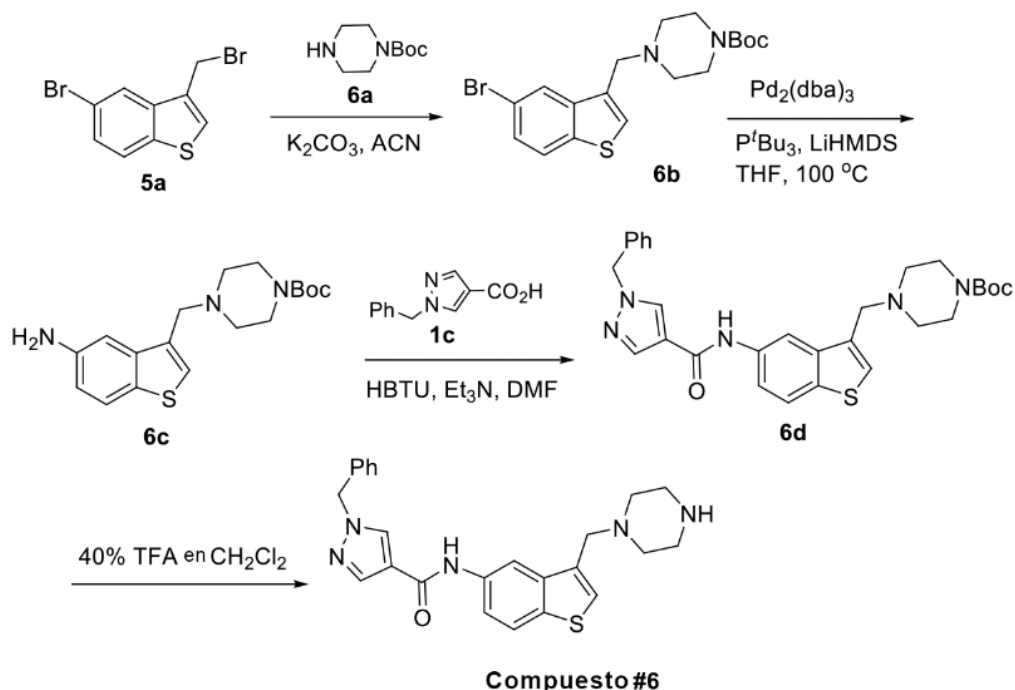


- A. Una solución de 5-bromo-3-(bromometil)benzo[b]tiofeno (compuesto 5a, preparado de acuerdo con el procedimiento divulgado en la Solicitud de Patente Publicada PCT No. WO 1998/15545, 0.5 g, 1.63 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se trató con K_2CO_3 (0.67 g, 4.90 mmol), seguido por morfolino (compuesto 5b, 0.28 mL, 3.26 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 (15 mL), seguido por un 20% de metanol en CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). El solvente combinado se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en MeOH: CH_2Cl_2 , 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 4-((5-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)morfolino, compuesto 5c, (0.48 g, 94%) como un aceite de color amarillo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 2.35-2.60 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 6H), 7.31 (brs, 1H), 7.42 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 8.12 (s, 1H).
- B. Una solución de 4-((5-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)morfolino (compuesto 5c, 0.46 g, 1.473 mmol) en THF seco (10 mL) se trató con $Pd_2(dba)_3$ (0.042 g, 0.073 mmol), LiHMDS (2.95 mL, 2.946 mmol, solución 1M en THF), seguido por P^tBu_3 (0.87 mL, 0.294 mmol, 10% en hexanos) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 2 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se detuvo con solución de HCl 2N (10 mL) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en MeOH: CH_2Cl_2 , 2.5:97.5 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 3-(morfolinometil)benzo[b]tiofen-5-amina, compuesto 5d, (0.35 g, 96%) como un sólido de color marrón claro.
- C. Una solución de 3-(morfolinometil)benzo[b]tiofen-5-amina (compuesto 5d, 0.34 g, 1.369 mmol), 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico acid (compuesto 1c, 0.3 g, 1.505 mmol) y Et_3N (0.38 mL, 2.738 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HBTU (0.52 g, 1.369 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en MeOH: CH_2Cl_2 , 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #5, (0.45 g, 76%) como un sólido de color crema. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 2.35-2.45 (m, 4H), 3.52-3.60 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.58 (s, 1H),

7.68 (dd, 1H, J = 1.2, 4.3 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 8.47 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

Ejemplo sintético 6

5 Síntesis de 1-bencil-N-(3-(piperazin-1-ilmetil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #6



- A. Una solución de 5-bromo-3-(bromometil)benzo[b]tiofeno (compuesto 5a, preparado de acuerdo con el procedimiento divulgado en la Solicitud de Patente Publicada PCT No. WO 1998/15545, 0.5 g, 1.63 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se trató con K₂CO₃ (0.67 g, 4.90 mmol), seguido por tert-butil piperazina-1-carboxilato (compuesto 6a, 0.34 g, 1.79 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (15 mL), seguido por un 20% de metanol en CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). El solvente combinado se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil 4-((5-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato, compuesto 6b, (0.78 g, 89%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 2.35-2.48 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.69 (brs, 2H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.10 (s, 1H).
- B. Una solución de Pd₂(dba)₃ (0.053 g, 0.093 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con P^tBu₃ (1.11 mL, 0.374 mmol, 10% en hexanos) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se trató con una solución de tert-butil 4-((5-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (compuesto 6b, 0.77 g, 1.871 mmol) en THF seco (10 mL) seguido por LiHMDS (3.74 mL, 3.74 mmol, solución 1M en THF). La solución resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 2 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se detuvo con TBAF (10 mL, 1M en THF) y

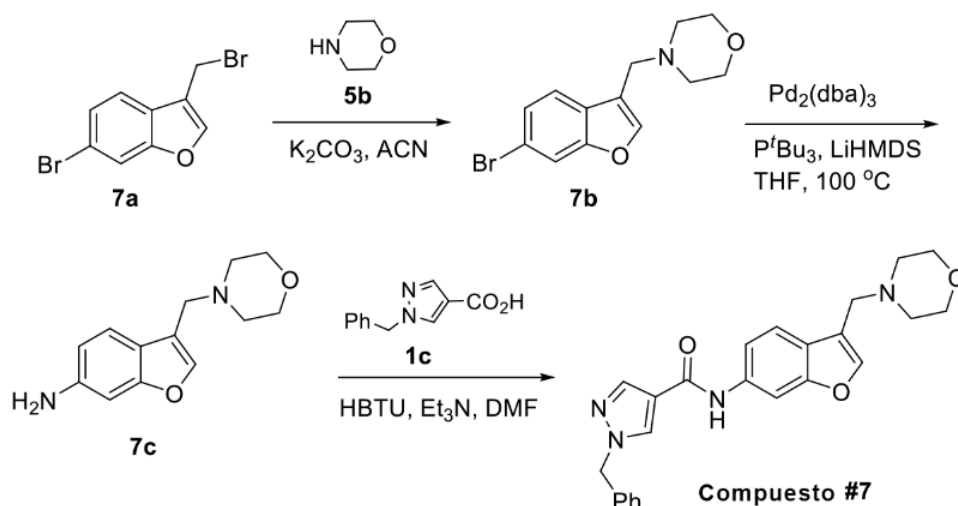
se agitó durante 10 minutos. La reacción se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2.5:97.5 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil 4-((5-aminobenzo[b]tiofen-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato, compuesto 6c, (0.655 g, cuantitativo) como una espuma de color marrón claro.

C. Una solución de tert-butil 4-((5-aminobenzo[b]tiofen-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (compuesto 6c, 0.65 g, 2.057 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1c, 0.42 g, 1.87 mmol) y Et₃N (0.52 mL, 3.741 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con HBTU (0.71 g, 1.87 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil 4-((5-(1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamido)benzo[b]tiofen-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato, compuesto 6d (0.85 g, 86%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.38 (s, 9H), 2.35-2.45 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H, J = 1.2, 4.3 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 8.46 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

D. Una suspensión de tert-butil 4-((5-(1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamido)benzo[b]tiofen-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (compuesto 6d, 0.82 g, 1.542 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12 mL) se trató con TFA (8 mL) a 0 °C. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaOH 2N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:9) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-(piperazin-1-ilmetil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #6, (0.5 g, 76%) como un sólido de color crema. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2.30-2.40 (m, 4H), 2.66-2.68 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, J = 1.2, 4.3 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 8.47 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

Ejemplo sintético 7

Síntesis de 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)benzofuran-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #7

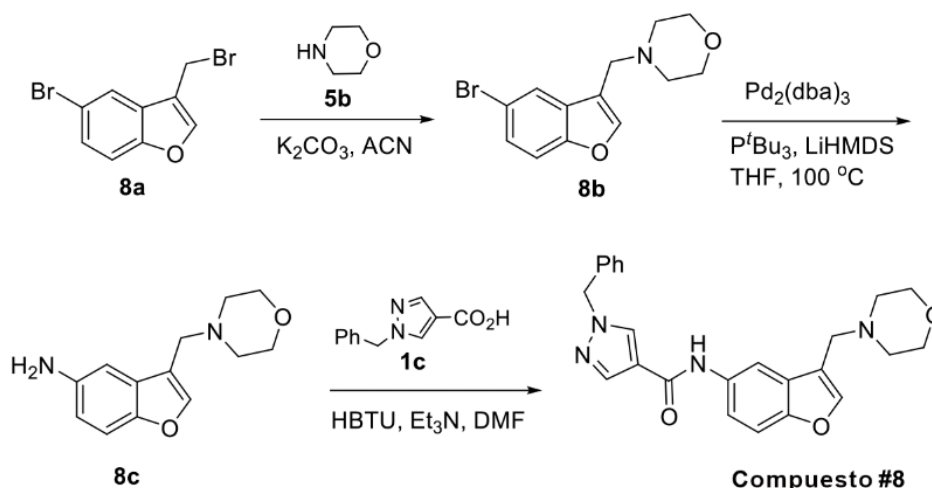


- 5 A. Una solución de 6-bromo-3-(bromometil)benzofurano (compuesto 7a, preparada de acuerdo con los métodos divulgados en *Bioorg. & Med. Chem.*, 1997, 5, 445-459, 0.66 g, 2.276 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se trató con K₂CO₃ (0.94 g, 6.828 mmol), seguido por morfolino (compuesto 5b, 0.24 mL, 2.731 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (15 mL), seguido por un 20% de metanol en CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). El solvente combinado se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 4-((6-bromobenzofuran-3-il)metil)morfolino, compuesto 7b, (0.66 g, 98%) como un aceite de color amarillo.
- 10
- 15 B. Una solución de Pd₂(dba)₃ (0.045 g, 0.077 mmol) en THF seco (3 mL) se trató con P^tBu₃ (0.92 mL, 0.310 mmol, 10% en hexanos) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se trató con una solución de 4-((6-bromobenzofuran-3-il)metil)morfolino (compuesto 7b, 0.46 g, 1.553 mmol) en THF seco (7 mL) seguido por LiHMDS (3.1 mL, 3.106 mmol, solución 1M en THF). La solución resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se detuvo con 2N HCl (10 mL) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2.5:97.5 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 3-(morfolinometil)benzofuran-6-amina, compuesto 7c, (0.35 g, 97%) como un aceite de color marrón.
- 20
- 25
- 30 C. Una solución de 3-(morfolinometil)benzofuran-6-amina (compuesto 7c, 0.34 g, 1.463 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1c, 0.33 g, 1.610 mmol) y Et₃N (0.4 mL, 2.927 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con HBTU (0.56 g, 1.463 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL).

La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en MeOH : CH_2Cl_2 , 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)benzofuran-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #7, (0.24 g, 40%) como un sólido de color amarillo. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.35-2.45 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 6H), 5.40 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, 0.9, 4.3 Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.82 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 8.45 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

Ejemplo sintético 8

- 10 Síntesis de 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)benzofuran-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #8



- A. Una solución de 5-bromo-3-(bromometil)benzofurano (compuesto 8a, preparada de acuerdo con los métodos divulgados en *Bioorg. & Med. Chem.*, 1997, 5, 445-459, 1.0 g, 3.44 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se trató con K_2CO_3 (1.43 g, 10.34 mmol), seguido por morfolino (compuesto 5b, 0.36 mL, 4.13 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 1h. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 (15 mL), seguido por un 20% de metanol en CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). El solvente combinado se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en MeOH : CH_2Cl_2 , 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 4-((5-bromobenzofuran-3-il)metil)morfolino, compuesto 8b, (1.01 g, cuantitativo) como un sólido de color amarillo pálido.

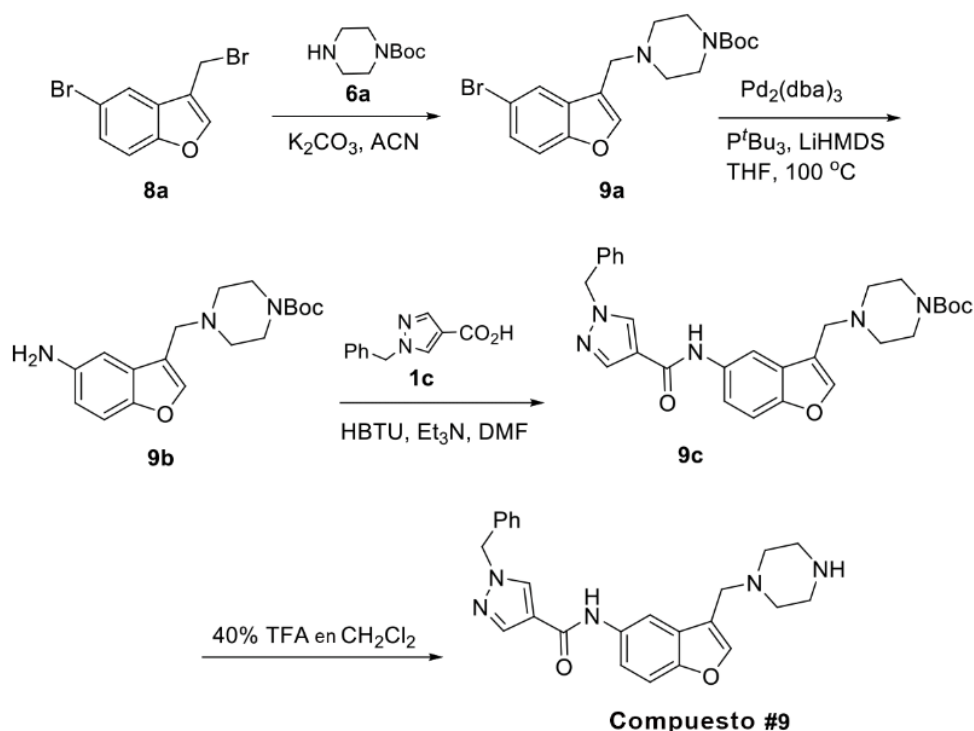
- B. Una solución de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.097 g, 0.168 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con P^tBu_3 (2.0 mL, 0.675 mmol, 10% en hexanos) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se trató con una solución de 4-((5-bromobenzofuran-3-il)metil)morfolino (compuesto 8b, 1.0 g, 3.376 mmol) en THF seco (10 mL) seguido por LiHMDS (6.75 mL, 6.753 mmol, solución 1M en THF). La solución resultante se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 3 h. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se detuvo con 2N HCl (10 mL) y se agitó durante 10 min. La reacción se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en MeOH : CH_2Cl_2 , 2.5:97.5 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 3-

(morfolinometil)benzofuran-5-amina, compuesto 8c, (0.72 g, 92%) como un aceite de color marrón.

- C. Una solución de 3-(morfolinometil)benzofuran-5-amina (0.7 g, 3.013 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (0.67 g, 3.314 mmol) y Et₃N (0.84 mL, 6.027 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con HBTU (1.14 g, 3.013 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-(morfolinometil)benzofuran-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #8, (0.54 g, 44%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2.35-2.45 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 6H), 5.40 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.59 (dd, 1H, 0.9, 4.5 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.89 (s, 1H).

15 Ejemplo sintético 9

Síntesis de 1-bencil-N-(3-(piperazin-1-ilmetil)benzofuran-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #9



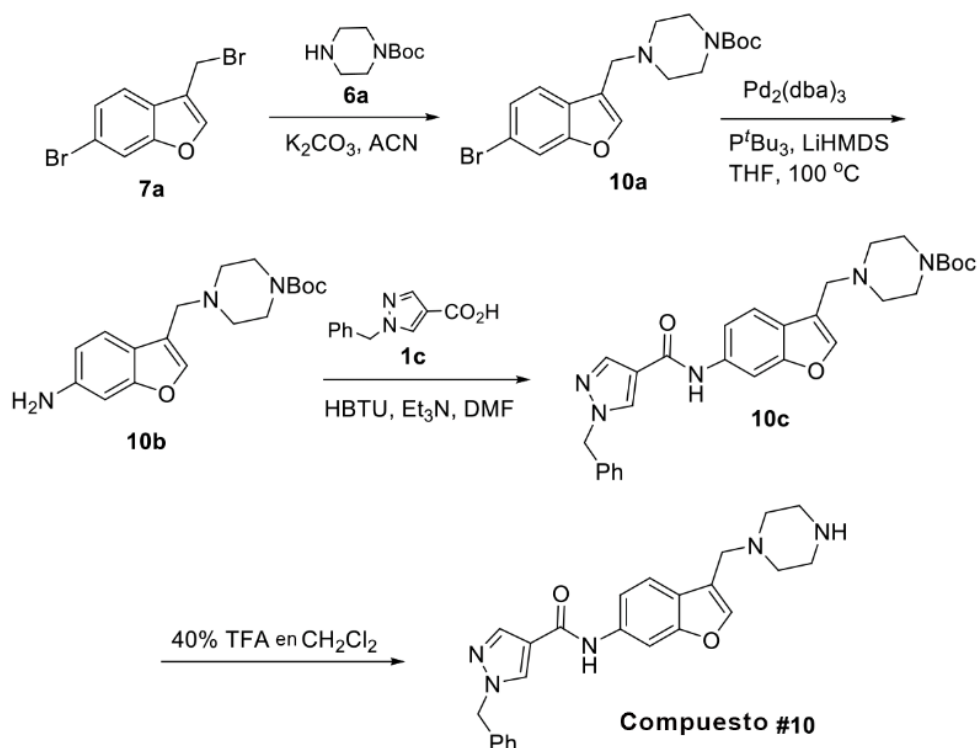
- A. Una solución de 5-bromo-3-(bromometil)benzofurano (compuesto 8a, preparada de acuerdo con los métodos divulgados en *Bioorg. & Med. Chem.*, 1997, 5, 445-459, 1.0 g, 3.44 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se trató con K₂CO₃ (1.43 g, 10.34 mmol), seguido por tert-butil piperazina-1-carboxilato (compuesto 6a, 0.7 g, 3.79 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (15 mL), seguido por un 20% de metanol en CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). El solvente combinado

se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil 4-((5-bromobenzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato, compuesto 9a, (1.35 g, cuantitativo) como un sólido de color amarillo pálido.

- 5 B. Una solución de Pd₂(dba)₃ (0.073 g, 0.126 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con P^tBu₃ (1.5 mL, 0.505 mmol, 10% en hexanos) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se trató con una solución de tert-butil 4-((5-bromobenzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (compuesto 9a, 1.0 g, 2.529 mmol) en THF seco (10 mL) seguido por LiHMDS (5.05 mL, 5.059 mmol, solución 1M en THF).
- 10 La solución resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se detuvo con TBAF (10 mL, 1M en THF) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2.5:97.5 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil 4-((5-aminobenzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato, compuesto 9b, (0.8 g, 95%) como un sólido de color marrón.
- 15 C. Una solución de tert-butil 4-((5-aminobenzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (compuesto 9b, 0.75 g, 2.262 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1c, 0.5 g, 2.489 mmol) y Et₃N (0.63 mL, 4.525 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con HBTU (0.86 g, 2.262 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil 4-((5-(1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamido)benzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato, compuesto 9c, (1.13 g, 97%) como un sólido de color amarillo pálido.
- 20 D. Una suspensión de tert-butil 4-((5-(1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamido)benzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (compuesto 9c, 1.0 g, 1.939 mmol) en dry CH₂Cl₂ (12 mL) se trató con TFA (8 mL) a 0 °C. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaOH 2N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:9) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-(piperazin-1-ilmetil)benzofuran-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #9, (0.65 g, 81%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2.30-2.40 (m, 4H), 2.66-2.68 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 0.9, 4.5 Hz), 7.85 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.89 (s, 1H).
- 30
- 35
- 40

Ejemplo sintético 10

- 45 Síntesis de 1-bencil-N-(3-(piperazin-1-ilmetil)benzofuran-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #10



A. Una solución de 6-bromo-3-(bromometil)benzofurano (compuesto 7a, 0.745 g, 2.569 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se trató con K_2CO_3 (1.06 g, 7.708 mmol), seguido por tert-butil piperazina-1-carboxilato (compuesto 6a, 0.53 g, 2.826 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 (15 mL), seguido por un 20% de metanol en CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). El solvente combinado se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en MeOH: CH_2Cl_2 , 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil 4-((6-bromobenzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato, compuesto 10a, (1.0 g, cuantitativo) como un sólido de color amarillo pálido.

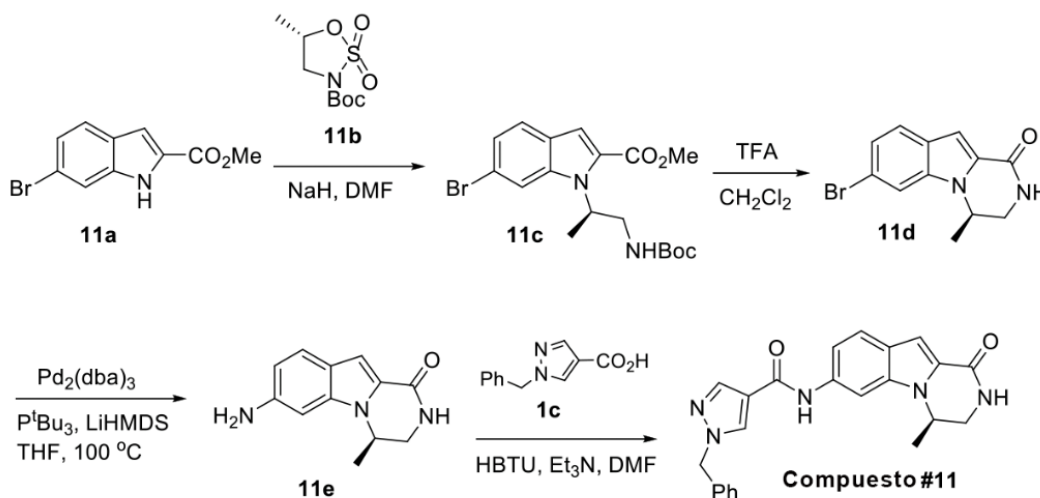
B. Una solución de $Pd_2(dba)_3$ (0.070 g, 0.122 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con P^tBu_3 (1.46 mL, 0.49 mmol, 10% en hexanos) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se trató con una solución de tert-butil 4-((6-bromobenzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (compuesto 10a, 0.97 g, 2.453 mmol) en THF seco (10 mL) seguido por LiHMDS (4.9 mL, 4.907 mmol, solución 1M en THF). La solución resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se detuvo con TBAF (10 mL, 1M en THF) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en MeOH: CH_2Cl_2 , 2.5:97.5 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil 4-((6-aminobenzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato, compuesto 10b, (0.65 g, 80%) como un sólido de color marrón.

C. Una solución de tert-butil 4-((6-aminobenzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (compuesto 10b, 0.62 g, 1.87 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto

- 1c, 0.42 g, 2.05 mmol) y Et₃N (0.52 mL, 3.74 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con HBTU (0.71 g, 1.87 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil 4-((6-(1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamido)benzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato, compuesto 10c, (0.44 g, 97%) como un sólido de color marrón.
- 10 D. Una suspensión de tert-butil 4-((6-(1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamido)benzofuran-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (compuesto 10c, 0.35 g, 0.678 mmol) en dry CH₂Cl₂ (12 mL) se trató con TFA (8 mL) a 0 °C. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaOH 2N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 mL).
- 15 La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:9) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(3-(piperazin-1-ilmetil)benzofuran-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #10, (0.23 g, 82%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2.30-2.40 (m, 4H), 2.66-2.70 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, J = 0.9, 4.2 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.80 (s, 1H), 8.07 (2s, 2H), 8.46 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).
- 20

Ejemplo sintético 11

Síntesis de (*R*)-1-bencil-N-(4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #11



25

- A. Una solución de 6-bromo-1H-indol-2-carboxilato de metilo (compuesto 11a, 2.0 g, 7.87 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con NaH (0.33 g, 8.65 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos más. La reacción se trató con una solución de 2-dióxido de (S)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de tert-butilo (compuesto 11b, 1.87 g, 7.87 mmol) en DMF (10 mL) gota a gota a la misma temperatura. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se detuvo con la adición de agua (100 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua
- 30

(2 x 50 mL), salmuera (2 x 50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc: Hexanos, 1:9) sobre sílica gel para obtener metil (*R*)-6-bromo-1-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-1H-indol-2-carboxilato, compuesto 11c, (1.7 g, 51%) como un sólido blancuzco.

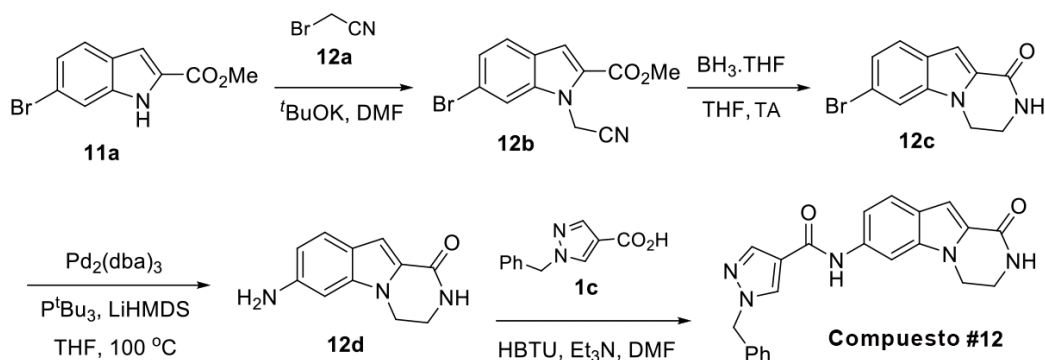
- 5 B. Una solución de metil (*R*)-6-bromo-1-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-1H-indol-2-carboxilato (compuesto 11c, 1.7 g, 4.133 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se trató con TFA (10 mL) a 0 °C. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaOH 1N (50 mL) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La capa de CH₂Cl₂ combinada se
10 secó (Na₂SO₄), el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2.5:97.5) sobre sílica gel para obtener (*R*)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona, compuesto 11d, (0.65 g, 57%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.29 (d, 3H, J = 3.3 Hz), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H, J = 2.4, 6.4 Hz), 4.88-4.90 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.22 (dd,
15 1H, J = 0.9, 3.4 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.89 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz).

- C. Una solución de Pd₂(dba)₃ (0.015 g, 0.026 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con P^tBu₃ (0.32 mL, 0.107 mmol, 10% en hexanos) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se trató con una solución de (*R*)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona (compuesto 11d, 0.15 g, 0.537 mmol) en THF
20 seco (5 mL) seguido por LiHMDS (1.1 mL, 1.074 mmol, solución 1M en THF). La solución resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se detuvo con solución de HCl 2N (10 mL) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó
25 con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2.5:97.5 a 5:95) sobre sílica gel para obtener (*R*)-7-amino-4-metil-3,4-dihidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona, compuesto 11e, (0.06 g, 52%) como un sólido de color marrón.

- D. Una solución de (*R*)-7-amino-4-metil-3,4-dihidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona (compuesto 11e, 0.06 g, 0.278 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1c, 0.062 g, 0.306 mmol) y Et₃N (0.07 mL, 0.557 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HBTU (0.105 g, 0.278 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó
35 con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener (*R*)-1-bencil-N-(4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #11, (0.025 g, 23%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.31 (d, 3H, J = 3.3 Hz), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.82-3.85 (m,
40 1H), 4.71-4.73 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 6H), 7.60 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

Ejemplo sintético 12

- 45 Síntesis de 1-bencil-N-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #12

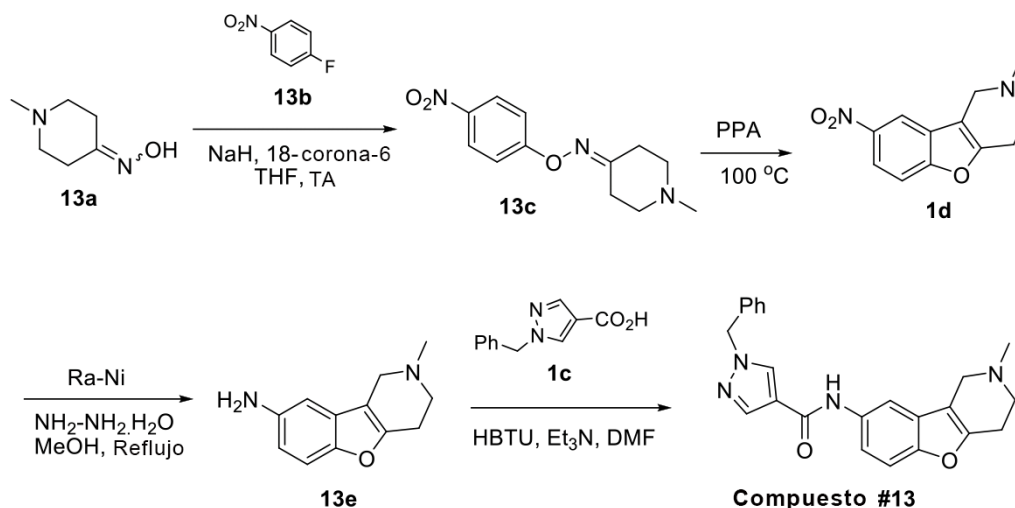


- A. Una solución de metil 6-bromo-1H-indol-2-carboxilato (compuesto 11a, 0.865 g, 3.404 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con $t\text{BuOK}$ (0.57 g, 5.106 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La reacción se trató con 2-bromoacetonitrilo (compuesto 12a, 0.47 mL, 6.808 mmol) gota a gota y se dejó de agitar durante 16 horas. La reacción se detuvo con la adición de solución saturada de NH_4Cl (20 mL) y se diluyó con agua (100 mL). El sólido de color marrón se separó por filtración, se lavó con agua (2 x 75 mL), hexanos (25 mL) y se secó bajo vacío para obtener metil 6-bromo-1-(cianometil)-1H-indol-2-carboxilato, compuesto 12b, (0.95 g, 95%).
- B. Una solución de metil 6-bromo-1-(cianometil)-1H-indol-2-carboxilato (compuesto 12b, 0.92 g, 3.138 mmol) en THF seco (15 mL) se trató con $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (15.7 mL, 15.69 mmol, solución 1M en THF) gota a gota a 0 °C. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se detuvo lentamente con metanol (10 mL) y luego se sometió a reflujo durante 30 minutos. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2.5:97.5) sobre sílica gel para obtener 7-bromo-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, compuesto 12c, (0.27 g, 34%) como un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3) δ 3.79-3.81 (m, 2H), 4.20-4.22 (m, 2H), 6.59 (brs, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz).
- C. Una solución de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.025 g, 0.043 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con P^tBu_3 (0.51 mL, 0.173 mmol, 10% en hexanos) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se trató con una solución de 7-bromo-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (compuesto 12c, 0.23 g, 0.867 mmol) en THF seco (5 mL) seguido por LiHMDS (1.74 mL, 1.735 mmol, solución 1M en THF). La solución resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se detuvo con solución de HCl 2N (10 mL) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH_3 en $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2.5:97.5 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 7-amino-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, compuesto 12d, (0.09 g, 52%) como un sólido de color marrón.
- D. Una solución de 7-amino-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (compuesto 12d, 0.09 g, 0.447 mmol), 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico acid (compuesto 1c, 0.1 g, 0.491 mmol) y Et_3N (0.12 mL, 0.894 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HBTU (0.17 g, 0.447 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por

cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #12, (0.008 g, 5%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3.62-3.64 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 6H), 7.60 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.05-8.08 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

Ejemplo sintético 13

Síntesis de 1-bencil-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzofuro[3,2-c]piridin-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #13



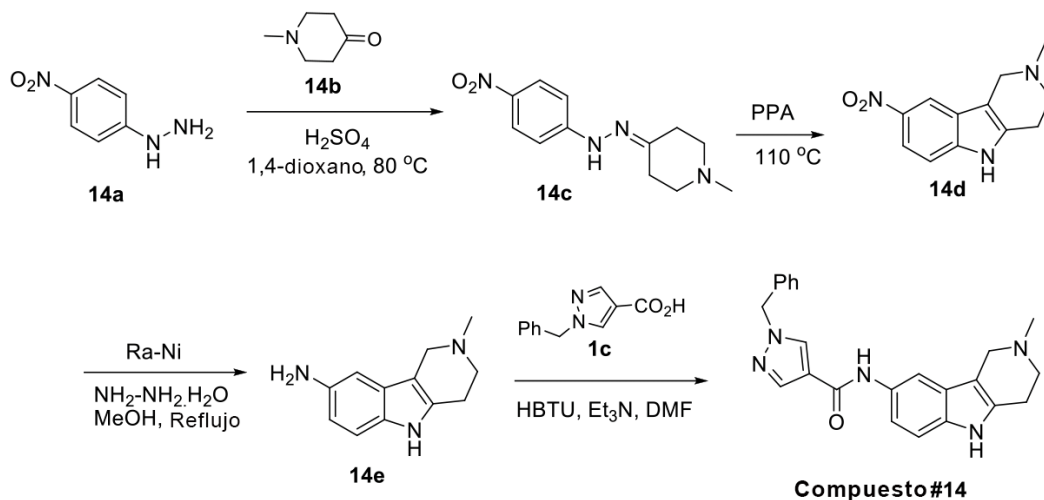
A. Una suspensión de NaH (0.5 g, 12.872 mmol, 60% en aceite mineral) en THF seco (5 mL) se trató con 1-metilpiperidin-4-ona oxima (compuesto 13a, preparada de acuerdo con los métodos divulgados en la Solicitud de Patente Publicada PCT No. WO 2006/108965, 1.5 g, 11.702 mmol) en THF seco (20 mL) gota a gota a 0 °C. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 1-Fluoro-4-nitrobenceno (compuesto 13b, 1.36 mL, 12.872 mmol) seguido por 18-crown-6 (0.12 g, 0.468 mmol) a 0 °C y la reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales. La reacción se detuvo con agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (MeOH: CH₂Cl₂, 2:98) sobre sílica gel para obtener O-(4-nitrofenil) oxima de 1-metilpiperidin-4-ona, compuesto 13c, (2.24 g, 77%) como un sólido de color amarillo.

B. O-(4-nitrofenil) oxima de 1-metilpiperidin-4-ona sólida (compuesto 13c, 1.0 g, 4.011 mmol) se añadió al matraz que contenía PPA (~50 mL) a 100 °C en porciones y la agitación se continuó a la misma temperatura durante 3 horas adicionales. La reacción se llevó hasta 80 °C y se diluyó con agua (50 mL). La reacción se llevó luego hasta temperatura ambiente, se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La capa de CH₂Cl₂ combinada se secó (Na₂SO₄), el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98) sobre sílica gel para obtener 2-metil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidrobenzofuro[3,2-c]piridina, compuesto 13d, (0.24 g, 26%) como un sólido de color amarillo.

- C. Una solución de 2-metil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydrobenzofuro[3,2-c]piridina (compuesto 13d, 0.2 g, 0.861 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con Míquel Raney (~50 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0.41 mL, 8.611 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 10-15 minutos en un baño de aceite precalentado y luego regresó a la temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (2 x 15 mL). La capa de metanol combinada se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 2-metil-1,2,3,4-tetrahydrobenzofuro[3,2-c]piridin-8-amina, compuesto 13e, (0.06 g, 35%) como un sólido de color amarillo.
- D. Una solución de 2-metil-1,2,3,4-tetrahydrobenzofuro[3,2-c]piridin-8-amina (compuesto 13e, 0.055 g, 0.271 mmol), 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico acid (compuesto 1c, 0.06 g, 0.299 mmol) y Et₃N (0.075 mL, 0.543 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HBTU (0.10 g, 0.271 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydrobenzofuro[3,2-c]piridin-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #13, (0.06 g, 57%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.43 (s, 3H), 2.77-2.80 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

Ejemplo sintético 14

Síntesis de 1-bencil-N-(2-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #14



25

- A. Una solución de (4-nitrofenil) hidrazina (compuesto 14a, 3.1 g, 20.24 mmol) en 1,4-dioxane (25 mL) se trató con H₂SO₄ (2 mL) seguido por 1-metilpiperidin-4-ona (compuesto 14b, 4.7 mL, 40.48 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 30 min. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y se secó bajo vacío para obtener 1-metil-4-(2-(4-

nitrofenil)hidrazono)piperidina, compuesto 14c, (4.5 g, 90%) como un sólido de color amarillo.

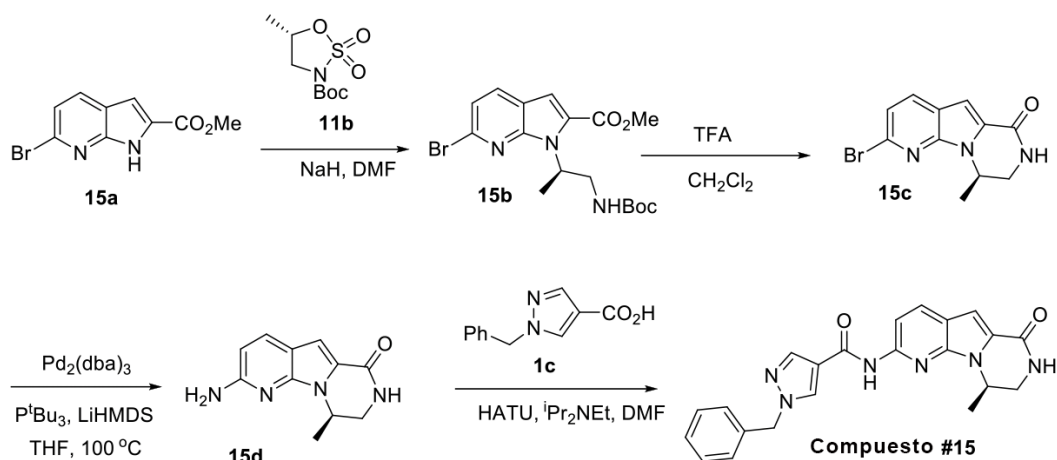
5 B. 1-metil-4-(2-(4-nitrofenil)hidrazono)piperidina sólida (compuesto 14c, 1.2 g, 4.83 mmol) se añadió al matraz que contenía PPA (~50 mL) a 110 °C en porciones y la agitación se continuó a la misma temperatura durante 3 horas adicionales. La reacción se llevó hasta 80 °C y se diluyó con agua (50 mL). La reacción se llevó luego hasta temperatura ambiente, se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La capa de CH₂Cl₂ combinada se secó (Na₂SO₄), el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 3:97) sobre sílica gel para obtener 2-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol, compuesto 14d, (0.24 g, 22%) como un sólido de color amarillo.

15 C. Una solución de 2-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (compuesto 14d, 0.15 g, 0.648 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con Miquel Raney (~50 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0.31 mL, 6.486 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 10-15 minutos en un baño de aceite precalentado y luego regresó a la temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (2 x 15 mL). La capa de metanol combinada se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-amina, compuesto 14e, (0.12 g, 92%) como un sólido de color amarillo.

25 D. Una solución de 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-amina (compuesto 14e, 0.11 g, 0.546 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1c, 0.12 g, 0.601 mmol) y Et₃N (0.15 mL, 1.093 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HBTU (0.20 g, 0.546 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con solución de NaOH 1N (50 mL), agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2:98 a 5:95) sobre sílica gel para obtener 1-bencil-N-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #14, (0.14 g, 67%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2.42 (s, 3H), 2.71-2.77 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.18-7.38 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

Ejemplo sintético 15

35 Síntesis de (*R*)-1-bencil-N-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #15



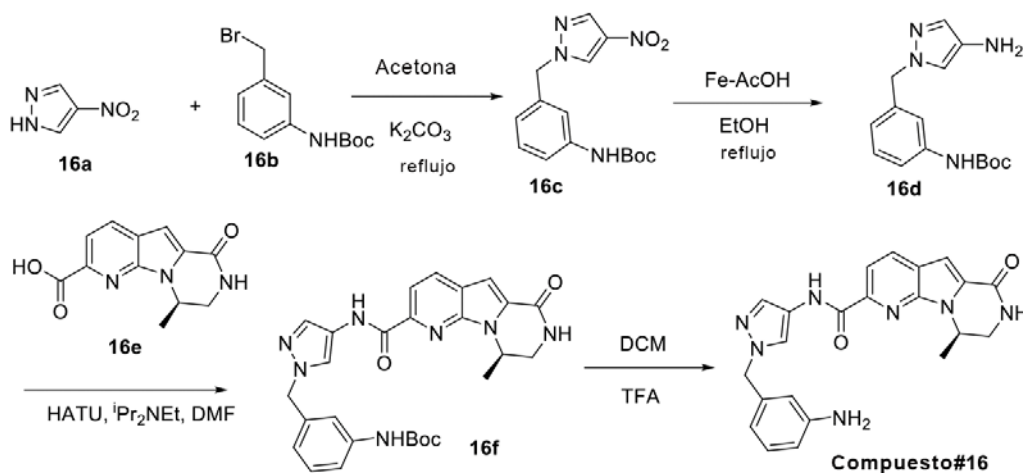
- A. Una solución de metil 6-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato (compuesto 15a, 0.5 g, 1.96 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con NaH (0.087 g, 2.16 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos adicionales.
- 5 La reacción se trató con una solución de 2,2-dióxido de (S)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de tert-butilo (compuesto 11b, 0.49 g, 2.06 mmol) en DMF (10 mL) gota a gota a la misma temperatura. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se detuvo con la adición de agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo obtenido, metil (R)-6-bromo-1-((tert-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato, compuesto 15b, (0.75 g, 92%) como un sólido blancuzco, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.
- B. Una solución de metil (R)-6-bromo-1-((tert-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato (compuesto 15b, 0.75 g, 1.82 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se trató con TFA (5 mL) a 0 °C. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaHCO₃ saturado (50 mL) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La capa de CH₂Cl₂ combinada se secó (Na₂SO₄), el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (MeOH: CH₂Cl₂, 0:100 a 10:90) sobre sílica gel para obtener (R)-2-bromo-9-metil-8,9-dihidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona, compuesto 15c, (0.185 g, 36%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1.46 (d, 3H, J = 3.0 Hz), 3.42-3.45 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H, J = 4.8, 12.6 Hz), 5.02-5.04 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz).
- 25 C. Una solución de Pd₂(dba)₃ (0.024 g, 0.014 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con P^tBu₃ (0.5 mL, 0.167 mmol, 10% en hexanos) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se trató con una solución de (R)-2-bromo-9-metil-8,9-dihidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (compuesto 15c, 0.235 g, 0.839 mmol) en THF seco (10 mL) seguido por LiHMDS (1.7 mL, 1.678 mmol, solución 1M en THF).
- 30 La solución resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se detuvo con solución de HCl 2N (10 mL) y se agitó durante 10 minutos. Mezcla de reacción extraída con acetato de etilo (2 x 25 mL) y material de partida recuperado (0.09 g, 38%). La capa acuosa se basificó con solución de NaOH 4N y el producto se extrajo en cloroformo (4 x 30 mL). La capa combinada de cloroformo se lavó con salmuera (25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 2.5:97.5 a 10:90) sobre sílica gel para obtener (R)-2-amino-9-metil-8,9-

dihidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona, compuesto 15d, (0.09 g, 50%) como un sólido de color marrón. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.28 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H, J = 4.8, 12.6 Hz), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.35 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.76 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

- 5 D. Una solución de (*R*)-2-amino-9-metil-8,9-dihidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (compuesto 15d, 0.04 g, 0.185 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1c, 0.038 g, 0.185 mmol) y diisopropil etilamina (0.043 g, 1.8 mmol) en DMF seco (3 mL) se trató con HATU (0.078 g, 0.2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 72 h. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo en cloroformo (3 x 25 mL). La capa combinada de cloroformo se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 10:90) sobre sílica gel para obtener (*R*)-1-bencil-*N*-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #15, (0.015 g, 20%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.36 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 4.90-4.92 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 8.02-8.19 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

Ejemplo sintético 16

- 20 Síntesis de (*R*)-*N*-(1-(3-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #16



- A. Una solución de 4-nitropirazol (compuesto 16a, 0.27 g, 2.45 mmol) y tert-butil (3-(bromometil)fenil)carbamato (compuesto 16b, 0.586 g, 2.04 mmol) en acetona (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.563 g, 4.08 mmol) y se calentó hasta temperatura de reflujo durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó en rotavapor. La reacción se diluyó con la adición de agua (30 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó a través de una columna usando 10-30% de acetato de etilo en hexanos y se obtuvo tert-butil (3-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato, compuesto 16c, (0.56 g, 95%) como un sólido blancuzco, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

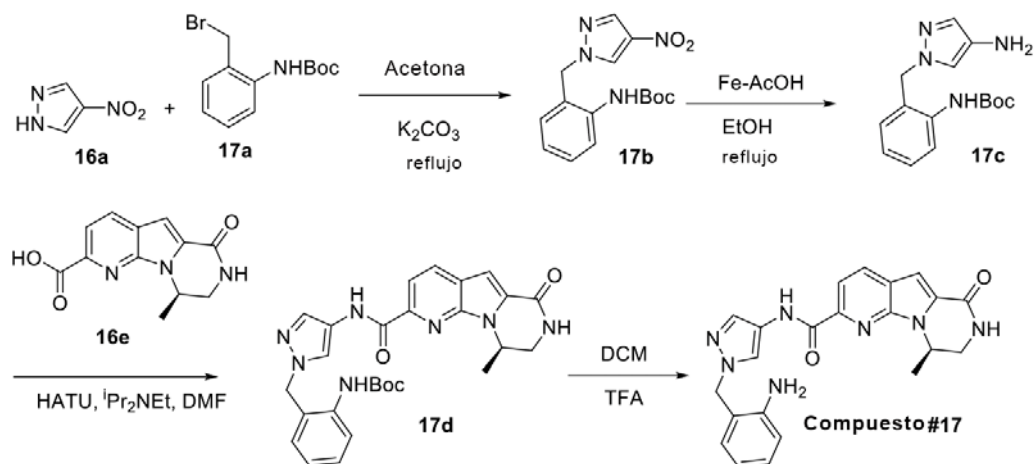
B. Una solución de tert-butil (3-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato (compuesto 16c, 0.2 g, 0.69 mmol) en etanol (2 mL) y agua (1.5 mL) se trató con hierro (0.115 g, 2.06 mmol) seguido por ácido acético (0.042 g, 0.69 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo durante 2 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó en rotavapor. La reacción se diluyó con la adición de agua (10 mL) y el pH se ajustó a pH 7-8 usando una solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en diclorometano (2 x 10 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo, tert-butil (3-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato, compuesto 16d, (0.105 g, 58.6%) se obtuvo como sólido de color marrón claro, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

C. Una solución de ácido (*R*)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (compuesto 16e, preparada de acuerdo con los métodos divulgados en la Solicitud de Patente Publicada PCT No. WO 2011/071725, 0.09 g, 0.367 mmol), tert-butil (3-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato (compuesto 16d, 0.105 g, 0.404 mmol) y diisopropil etilamina (0.153 g, 0.404 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HATU (0.085 g, 0.66 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 10:90) sobre sílica gel para obtener tert-butil (*R*)-(3-((4-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato, compuesto 16f, (0.105 g, 55%) como un sólido blancuzco.

D. Una solución de tert-butil (*R*)-(3-((4-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato (compuesto 16f 0.1 g, 0.194 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trató con TFA (1 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaOH 2N y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 15 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 10:90) sobre sílica gel para obtener (*R*)-N-(1-(3-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, compuesto #16 (0.065 g, 80.7%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.42 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.26-5.28 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.80 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.21 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.35 (d, 1H, J = 4.8Hz), 10.67 (s, 1H).

Ejemplo sintético 17

Síntesis de (*R*)-N-(1-(2-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #17



A. Una solución de 4-nitropirazol (compuesto 16a, 0.236 g, 2.09 mmol) y tert-butil (2-(bromometil)fenil)carbamato (compuesto 17a, 0.5 g, 1.74 mmol) en acetona (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.48 g, 3.48 mmol) y se calentó hasta temperatura de reflujo durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó en rotavapor. La reacción se diluyó con la adición de agua (30 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó a través de una columna usando 10-30% de acetato de etilo en hexanos y se obtuvo tert-butil (2-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato, compuesto 17b, (0.48 g, 95%) como un sólido blancuzco, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

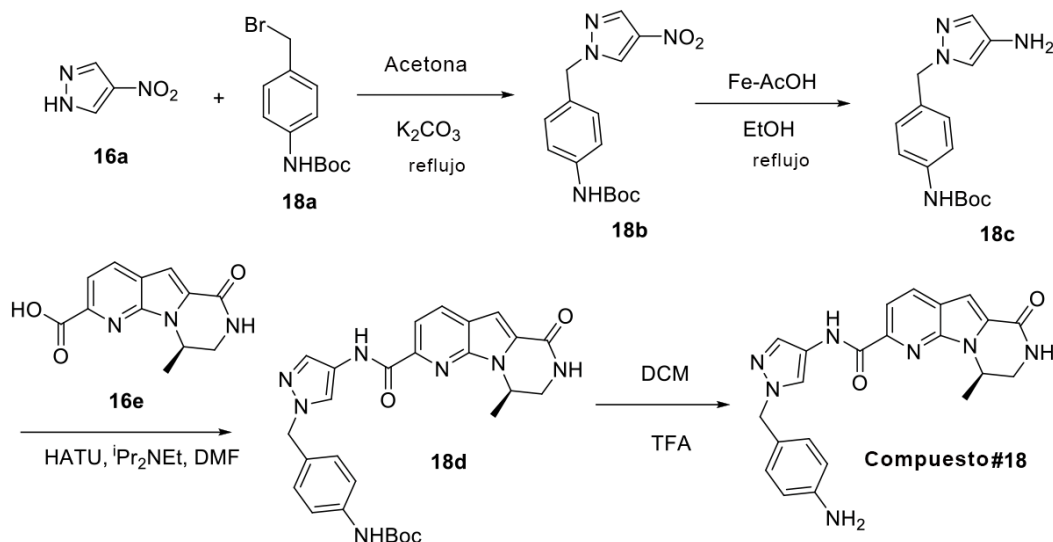
B. Una solución de tert-butil (2-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato (compuesto 17b, 0.2 g, 0.69 mmol) en etanol (7 mL) y agua (4 mL) se trató con hierro (0.115 g, 2.06 mmol) seguido por ácido acético (0.042 g, 0.69 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo durante 2 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó en rotavapor. La reacción se diluyó con la adición de agua (10 mL) y el pH se ajustó a pH 7-8 usando una solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en diclorometano (2 x 10 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó tert-butil (2-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato crudo, compuesto 17c, (0.17 g, 94%) se obtuvo como un sólido de color naranja, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

C. Una solución de ácido (R)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (compuesto 16e, 0.09 g, 0.367 mmol), tert-butil (2-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato (compuesto 17c, 0.105 g, 0.404 mmol) y diisopropil etilamina (0.153 g, 0.404 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HATU (0.085 g, 0.66 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 6:94) sobre sílica gel para obtener tert-butil (R)-2-((4-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato, compuesto 17d, (0.16 g, 84.6%) como un sólido de color marrón claro.

D. Una solución de *tert*-butil (*R*)-(2-((4-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato (compuesto 17d, 0.16 g, 0.31 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trató con TFA (1 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaOH 2N y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 15 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 8:92) sobre sílica gel para obtener (*R*)-N-(1-(2-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, compuesto #17, (0.08 g, 62%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.41 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.22-5.28 (m, 1H), 6.53-6.55 (m, 1H), 6.67-6.68 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.34 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 10.64 (s, 1H).

15 Ejemplo sintético 18

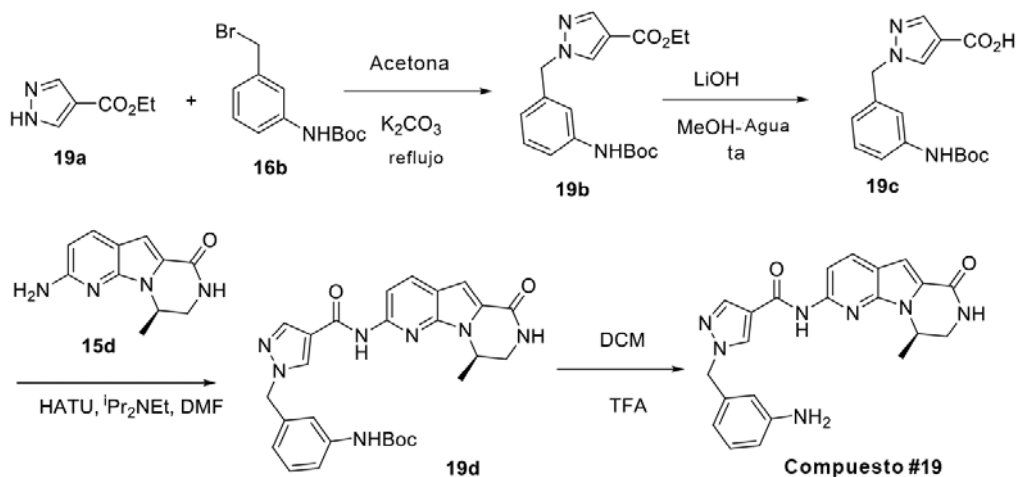
Síntesis de (*R*)-N-(1-(4-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #18



A. Una solución de 4-nitropirazol (compuesto 16a, 0.236 g, 2.09 mmol) y *tert*-butil (4-(bromometil)fenil)carbamato (compuesto 18a, 0.5 g, 1.74 mmol) en acetona (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.48 g, 3.48 mmol) y se calentó hasta temperatura de reflujo durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó en rotavapor. La reacción se diluyó con la adición de agua (30 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó a través de una columna usando 10-30% de acetato de etilo en hexanos y se obtuvo *tert*-butil (4-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato, compuesto 18b, (0.46 g, 91%) como líquido espeso de color amarillo pálido, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

B. Una solución de *tert*-butil (4-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato (compuesto 18b, 0.2 g, 0.69 mmol) en etanol (5 mL) y agua (2 mL) se trató con hierro (0.115 g, 2.06

- mmol) seguido por ácido acético (0.042 g, 0.69 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo durante 2 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó en rotavapor. La reacción se diluyó con la adición de agua (10 mL) y el pH se ajustó a pH 7-8 usando una solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en diclorometano (2 x 10 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y tert-butil (4-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato crudo, compuesto 18c, (0.17 g, 94%) se obtuvo como un sólido de color naranja, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.
- 10 C. Una solución de ácido (*R*)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (compuesto 16e, 0.09 g, 0.367 mmol), tert-butil (4-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato (compuesto 18c, 0.105 g, 0.404 mmol) y diisopropil etilamina (0.153 g, 0.404 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HATU (0.085 g, 0.66 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la
- 15 noche, la reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 6:94) sobre sílica gel para obtener tert-butil (*R*)-(4-((4-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato, compuesto 18d, (0.167 g, 88.8%) como un sólido blancuzco.
- 20 D. Una solución de tert-butil (*R*)-(4-((4-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato (compuesto 18d, 0.158 g, 0.306 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trató con TFA (1 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El
- 25 solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaOH 2N y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 15 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 8:92) sobre sílica gel para obtener (*R*)-N-(1-(4-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-
- 30 6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, compuesto #18, (0.065 g, 80.7%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.42 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.27-5.29 (m, 1H), 6.52-6.54 (m, 2H), 6.77-6.79 (m, 2H), 7.0-7.02 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 7.8Hz), 8.07 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 7.8Hz), 8.34 (d, 1H, J = 4.8Hz), 10.61 (s, 1H).
- 35 Ejemplo sintético 19
- Síntesis de (*R*)-1-(3-aminobencil)-N-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, Compuesto #19



A. Una solución de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 19a, 0.25 g, 1.78 mmol) y tert-butil (3-(bromometil)fenil)carbamato (compuesto 16b, 0.51 g, 1.78 mmol) en acetona (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.48 g, 3.48 mmol) y se calentó hasta temperatura de reflujo durante 3 horas. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó en rotavapor. La reacción se diluyó con la adición de agua (30 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó a través de una columna usando 10-30% de acetato de etilo en hexanos y se obtuvo 1-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, compuesto 19b, (0.635 g, 100%) como un sólido blancuzco, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

B. Una solución de 1-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 19b, 0.635 g, 1.78 mmol) en metanol (20 mL) y agua (10 mL) se trató con LiOH.H₂O (0.15 g, 3.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó en rotavapor. La reacción se diluyó con la adición de agua (10 mL) y el pH se ajustó a pH 5 using ácido acético. El producto se extrajo en diclorometano (2 x 10 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y se obtuvo ácido 1-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico, compuesto 19c, (0.525 g, 90%) como sólido blanco, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

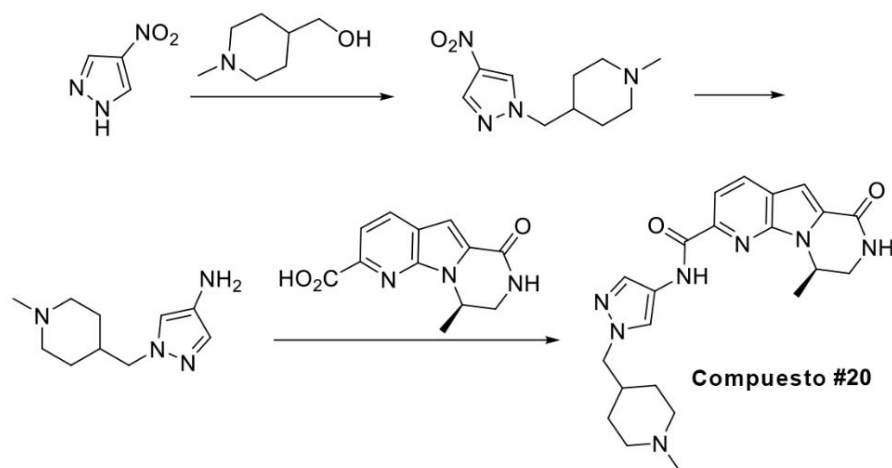
C. Una solución de (R)-2-amino-9-metil-8,9-dihidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (compuesto 15d, 0.08 g, 0.24 mmol), ácido 1-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 19c, 0.53 g, 0.24 mmol) y diisopropil etilamina (0.075 g, 0.57 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con BOP (0.212 g, 0.48 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura de 50 °C durante 7 días, la reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 5:95) sobre sílica gel para obtener tert-butil (R)-(3-((4-((9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)carbamoyl)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)carbamato, compuesto 19d, (0.008 g, 6.4%) como un sólido de color marrón claro.

D. Una solución de tert-butil (R)-(3-((4-((9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)carbamoyl)-1H-pirazol-1-

il)metil)fenil)carbamato (compuesto 19d, 0.008 g, 0.0155 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trató con TFA (0.5 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaOH 2N y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 10 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (5 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 6:94) sobre sílica gel para obtener (*R*)-1-(3-aminobencil)-N-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto #19, (0.003 g, 46%) como un sólido de color marrón claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.43 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 4.85-4.90 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.58-6.61 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.91-7.98 (m, 3H), 8.13 (d, 1H, J = 8.8 Hz).

Ejemplo sintético 20

Síntesis de (*R*)-9-metil-N-(1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #20



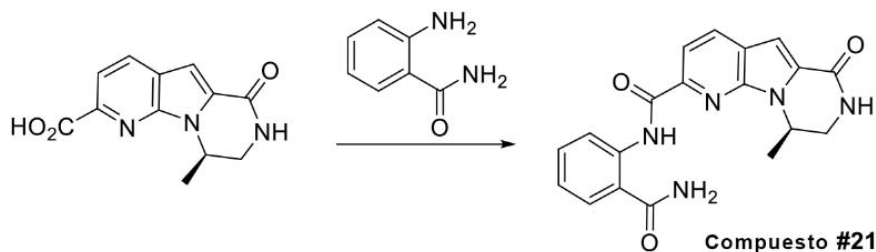
A. Una solución de 4-nitro-1H-pirazol (0.5 g, 4.421 mmol), (1-metilpiperidin-4-il)metanol (0.57 g, 4.421 mmol) y trifenilfosfina (1.27 g, 4.863 mmol) en THF seco (20 mL) se trató con DTAD (1.22 g, 5.305 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h adicionales. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (diclorometano a MeOH: Diclorometano, 1:99 a 5:95 a 2M NH₃ en MeOH: diclorometano, 5:95 a 1:9) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (0.34 g, 34%) como un sólido blancuzco.

B. Una solución de 1-metil-4-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piperidina (0.33 g, 1.471 mmol) en metanol (5 mL) se trató con paladio sobre carbono (0.05 g) y se purgó con gas hidrógeno. El matraz se evacuó y se llenó con gas hidrógeno (tres veces) y se agitó en atmósfera de hidrógeno. (presión del globo) durante 3 horas adicionales. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (3 x 20 mL). La capa de metanol combinada se evaporó para obtener el compuesto del título (0.27 g, 95%) como un sólido de color marrón claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.24-1.28 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 4H), 3.82 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 6.95 (s, 1H), 7.12 (s, 1H).

C. Una solución de ácido (*R*)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (0.05 g, 0.203 mmol), 1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-amina (0.04 g, 0.203 mmol) y DIPEA (0.06 mL, 0.366 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HATU (0.09 g, 0.234 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h adicionales. La reacción se diluyó con agua (50 mL), se basificó con solución de NaOH 2N (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2 M NH₃ en MeOH: Diclorometano, 5:95 a 1:9) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (0.06 g, 71%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.34-1.43 (m, 2H), 1.43 (d, 3H, *J* = 3.3 Hz), 1.61 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 1.95 (brs, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.13-3.50 (m, 5H), 3.91 (dd, 1H, *J* = 2.1, 6.4 Hz), 4.06 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz), 5.27-5.29 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, *J* = 0.3 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 8.34 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 10.62 (s, 1H).

15 Ejemplo sintético 21

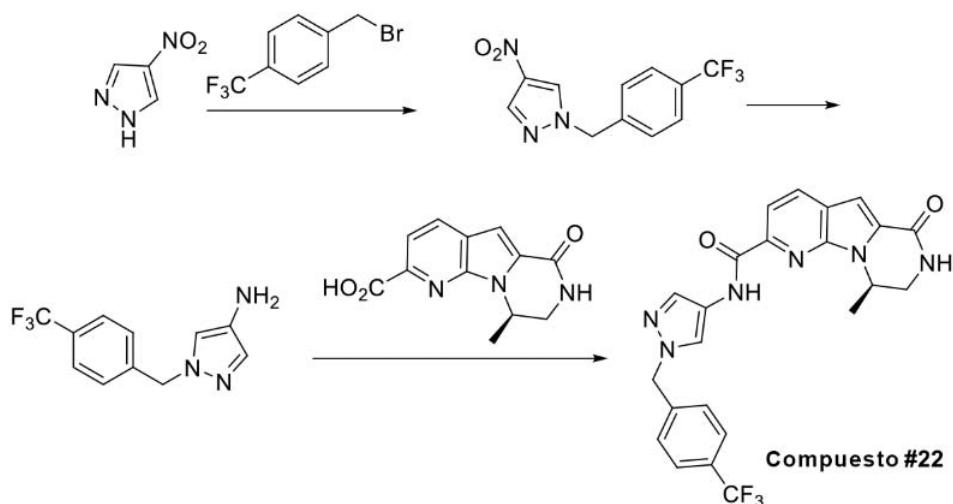
Síntesis de (*R*)-N-(2-carbamoilfenil)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #21



Una solución de ácido (*R*)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (0.05 g, 0.203 mmol), 2-aminobenzamida (0.027 g, 0.203 mmol) y DIPEA (0.06 mL, 0.366 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HATU (0.09 g, 0.234 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h adicionales. La reacción se diluyó con agua (50 mL), se basificó con solución de NaOH 2N (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2 M NH₃ en MeOH: Diclorometano, 5:95 a 1:9) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (19 mg, 26%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.51 (d, 3H, *J* = 3.3 Hz), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 5.19-5.21 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H, *J* = 0.6, 3.9 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 8.26 (brs, 1H), 8.35 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 8.40 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.78 (dd, 1H, *J* = 0.3, 4.2 Hz), 13.48 (s, 1H).

Ejemplo sintético 22

Síntesis de (*R*)-9-metil-6-oxo-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #22



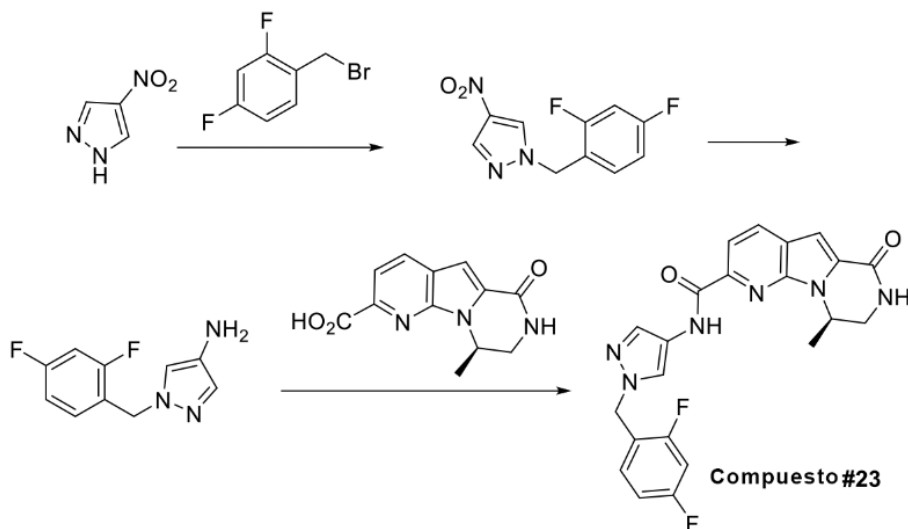
5 A. Una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5.0 g, 44.216 mmol) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (11.09 g, 46.427 mmol) en acetona (100 mL) se trató con carbonato de potasio (30.5 g, 221.082 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente; el sólido se separó por filtración y se lavó con diclorometano (3 x 35 mL). La capa orgánica combinada se evaporó y el producto crudo se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (12.0 g, cuantitativo) como un sólido blanco.

10 B. Una solución de 4-nitro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol (2.1 g, 7.743 mmol) en etanol (30 mL) y agua (25 mL) se trató con hierro (1.29 g, 23.229 mmol) seguido por ácido acético (0.44 mL, 7.743 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. La reacción se basificó con solución de NaOH 1 N y el producto se extrajo en diclorometano (3 x 50 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2 M NH₃ en MeOH: Diclorometano, 5:95) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (1.75 g, 94%) como un sólido de color naranja-rojo.

20 C. Una solución de ácido (R)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (0.05 g, 0.203 mmol), 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-amina (0.049 g, 0.203 mmol) y DIPEA (0.06 mL, 0.366 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HATU (0.09 g, 0.234 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h adicionales. La reacción se diluyó con agua (50 mL), se basificó con solución de NaOH 2N (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2 M NH₃ en MeOH: Diclorometano, 5:95 a 1:9) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (65 mg, 68%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.44 (d, 3H, J = 3.3 Hz), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 1H), 5.28-5.30 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, J = 4.2 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 4.2 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 8.29-8.37 (m, 3H), 10.70 (s, 1H).

Ejemplo sintético 23

Síntesis de (R)-N-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #23



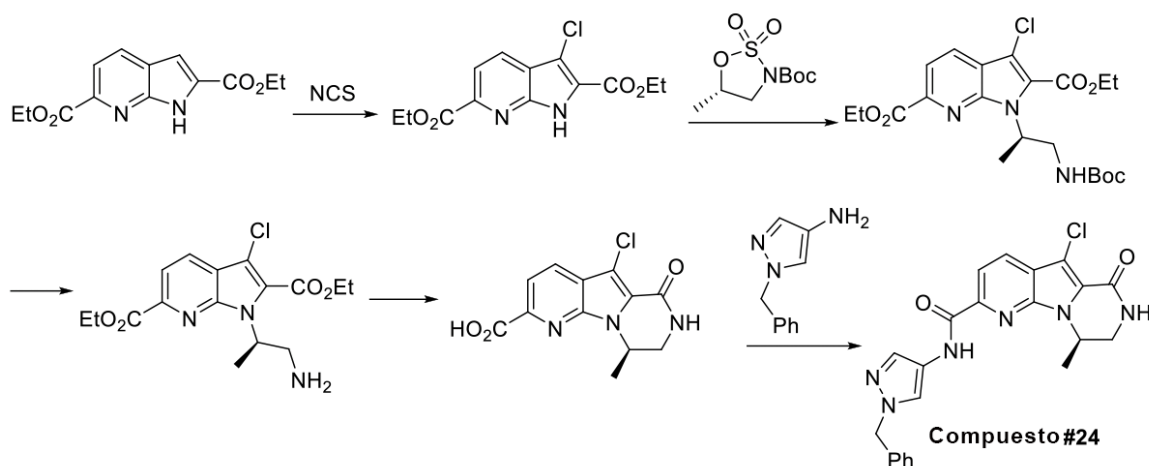
5 A. Una solución de 4-nitro-1H-pirazol (3.0 g, 26.529 mmol) y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (5.76 g, 27.856 mmol) en acetona (60 mL) se trató con carbonato de potasio (18.33 g, 132.649 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente; el sólido se separó por filtración y se lavó con diclorometano (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se evaporó y el producto crudo se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (6.3 g, cuantitativo) como un sólido blancuzco.

10 B. Una solución de 1-(2,4-difluorobencil)-4-nitro-1H-pirazol (2.1 g, 8.779 mmol) en etanol (25 mL) y agua (20 mL) se trató con hierro (1.47 g, 26.339 mmol) seguido por ácido acético (0.5 mL, 8.779 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. La reacción se basificó con solución de NaOH 1 N y el producto se extrajo en diclorometano (3 x 50 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2 M NH₃ en MeOH: Diclorometano, 5:95) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (1.42 g, 78%) como un sólido de color rojo oscuro.

20 C. Una solución de ácido (R)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (0.05 g, 0.203 mmol), 1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-amina (0.043 g, 0.203 mmol) y DIPEA (0.06 mL, 0.366 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HATU (0.09 g, 0.234 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h adicionales. La reacción se diluyó con agua (50 mL), se basificó con solución de NaOH 2N (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2 M NH₃ en MeOH: Diclorometano, 5:95 a 1:9) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (40 mg, 45%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.43 (d, 3H, J = 3.3 Hz), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 1H), 5.28-5.30 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.09-7.37 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.25-8.37 (m, 3H), 10.68 (s, 1H).

30 Ejemplo sintético 24

Síntesis de (R)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #24

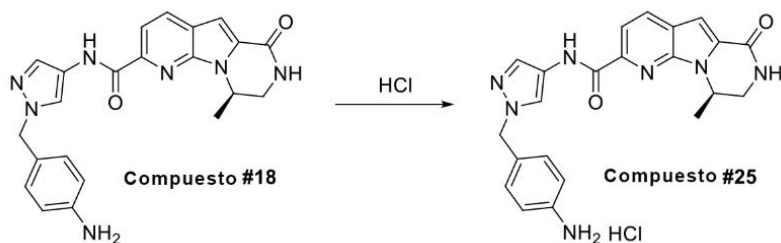


- A. Una suspensión de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,6-dicarboxilato de dietilo (0.102 g, 0.388 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se trató con N-clorosuccinamida (0.062 g, 0.466 mmol) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 24 h. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (20 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (EtOAc: Hexanos, 1:9 a 1:4) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (0.1 g, 87%) como un aceite incoloro.
- B. Una solución de 3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,6-dicarboxilato de dietilo (0.1 g, 0.337 mmol) en DMF seco (3 mL) se trató con hidruro de sodio (14.2 mg, 0.370 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de 2,2-dióxido de (S)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de tert-butilo (83 mg, 0.353 mmol) en DMF seco (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (30 mL), se acidificó con ácido cítrico 0.5 M (20 mL) y el producto se extrajo en dietil éter (2 x 25 mL). La capa combinada de dietil éter se lavó con agua (25 mL), salmuera (20 mL) y se secó (Na₂SO₄). El dietil éter se evaporó para obtener el compuesto del título (0.12 g, 79%) como un aceite .
- C. Una solución de (R)-1-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,6-dicarboxilato de dietilo (0.12 g, 0.264 mmol) en metanol (5 mL) se trató con 4 M HCl en 1,4-dioxano (0.33 mL, 1.321 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. El solvente se evaporó, se tomó crudo en diclorometano (50 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (20 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 20 mL). La capa combinada de diclorometano se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó para obtener el compuesto del título crudo (76 mg, 82%) como un sólido de color amarillo pálido.
- D. Una solución de (R)-1-(1-aminopropan-2-il)-3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,6-dicarboxilato de dietilo (76 mg, 0.214 mmol) en etanol (3 mL) se trató con carbonato de potasio (89 mg, 0.644 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 h adicionales. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El producto crudo se diluyó con agua (15 mL), se acidificó con ácido cítrico y el producto se extrajo en diclorometano (3 x 20 mL). La capa combinada de diclorometano se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó para obtener el compuesto del título (50 mg, 83%) como un sólido blancuzco.

- E. Una solución de ácido (*R*)-5-cloro-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (0.05 g, 0.178 mmol), 1-bencil-1H-pirazol-4-amina (0.03 g, 0.178 mmol) y DIPEA (0.056 mL, 0.321 mmol) en DMF (5 mL) se trató con HATU (0.078 g, 0.205 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h adicionales. La reacción se diluyó con agua (50 mL), se basificó con solución de NaOH 2N (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2 M NH₃ en MeOH: Diclorometano, 5:95 a 1:9) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (40 mg, 45%) como un sólido de color bronce. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.44 (d, 3H, J = 3.3 Hz), 3.45-3.47 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 1H), 5.32-5.36 (m, 3H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 8.24-8.28 (m, 2H), 8.45 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 10.73 (s, 1H).

Ejemplo sintético 25

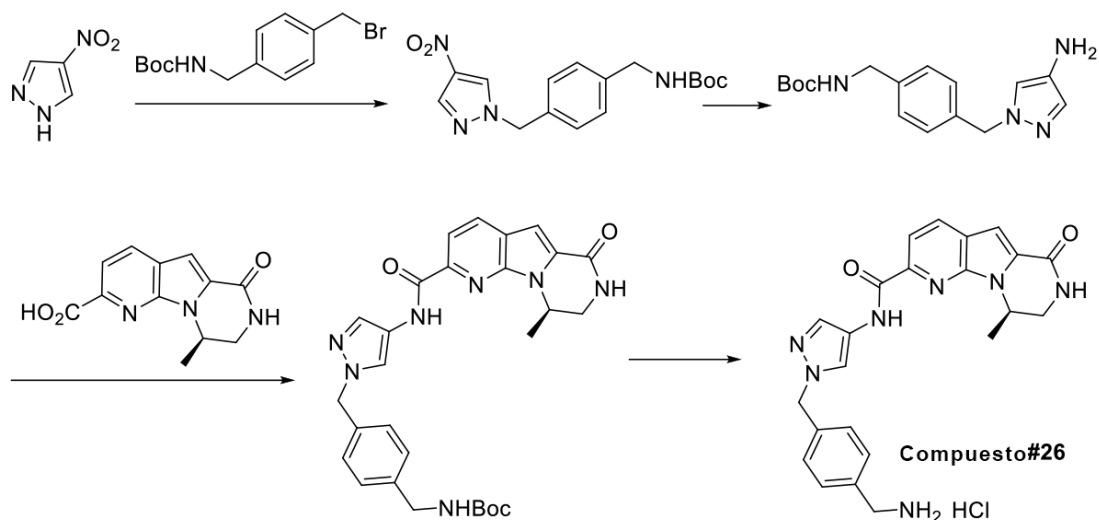
- 15 Síntesis de sal de clorhidrato de (*R*)-N-(1-(4-aminobencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #25



- A. Una solución del Compuesto 18 (1.0 equivalente) en MeOH se trató con HCl en éter (solución 1M, 1.5 equivalentes) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El solvente se evaporó y se secó bajo vacío para obtener el Compuesto 25.

Ejemplo sintético 26

Síntesis de sla de clorhidrato de (*R*)-N-(1-(4-(aminometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, Compuesto #26



- A. Una solución de 4-nitro-1H-pirazol (0.23 g, 2.048 mmol) y tert-butil (4-(bromometil)bencil)carbamato (0.615 g, 2.048 mmol) en acetona (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.85 g, 6.145 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente; el sólido se separó por filtración y se lavó con diclorometano (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se evaporó y el producto crudo se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (0.68 g, cuantitativo) como un sólido blancuzco.
- B. Una solución de tert-butil (4-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)carbamato (0.68 g, 2.045 mmol) en etanol (10 mL) y agua (7 mL) se trató con hierro (0.34 g, 6.137 mmol) seguido por ácido acético (0.12 mL, 2.045 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. La reacción se basificó con solución de NaOH 1 N y el producto se extrajo en diclorometano (3 x 50 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2 M NH₃ en MeOH: Diclorometano, 5:95) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (0.45 g, 73%) como un sólido de color marrón.
- C. Una solución de ácido (*R*)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (0.11 g, 0.448 mmol), tert-butil (4-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)carbamato (0.135 g, 0.448 mmol) y DIPEA (0.14 mL, 0.807 mmol) en DMF seco (5 mL) se trató con HATU (0.196 g, 0.515 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h adicionales. La reacción se diluyó con agua (50 mL), se basificó con solución de NaOH 2N (20 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2 M NH₃ en MeOH: Diclorometano, 1:99 a 5:95) sobre sílica gel para obtener el compuesto del título (170 mg, 72%) como un sólido de color marrón claro.
- D. Una solución de tert-butil (*R*)-(4-((4-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)carbamato (0.17 g, 0.32 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se trató con TFA (4 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. El solvente se evaporó y el producto crudo se basificó con solución de NaOH 2N y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 15 mL). La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera

- (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2M NH₃ en MeOH: CH₂Cl₂, 1:99 a 1:9) sobre sílica gel para obtener (R)-N-(1-(4-(aminometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida (0.13 g, 95%) que se convirtió en la sal de mono-clorhidrato, Compuesto **26**, mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 25. Espectro de ¹H RMN para el Compuesto **26** (DMSO-*d*₆) δ 1.42 (d, 3H, J = 5.1 Hz), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.88-4.01 (m, 3H), 5.27-5.35 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 8.24-8.41 (m, 6H), 10.68 (s, 1H).
- De una manera similar a la descrita anteriormente en los Ejemplos sintéticos 1-26, pero usando los materiales de partida apropiadamente sustituidos, se preparan los siguientes compuestos:
- (R)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (R)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-isopropil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-trifluorometil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6'-oxo-7',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclopropan-1,9'-pirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin]-2'-carboxamida;
- (R)-N-(1-(4-metilpiperazinil)-1H-pirazol-4-il)-9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-isopropil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (R)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-trifluorometil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9,9-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (S)-1-bencil-N-(6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (S)-1-bencil-N-(6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (R)-5-fluoro-9-metil-N-(1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
- (R)-5-fluoro-9-metil-N-(1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7,8,9-

tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;

(*R*)-*N*-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-6-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirrolo[1,5-a:2,3-*b*]dipirazin-3-carboxamida;

5 (*R*)-1-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)urea; y

(*R*)-1-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(9-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)guanidina.

Procedimiento sintético general

10 Procedimiento general para convertir compuestos en forma de base libre en sales de mono o dihidrocloruro:

15 Una solución de un compuesto descrito aquí como una base libre (1.0 equivalente) en MeOH o una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ (3:2) se trató con HCl en éter (solución 1M, 1.5 equivalentes para sal de mono-hidrocloruro y 3.0 equivalentes para las de di-hidrocloruro) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos adicionales a la misma temperatura. El solvente se evaporó y se secó bajo vacío para obtener la sal de mono- o di-hidrocloruro requerida de la correspondiente base libre.

Ejemplos biológicos

20 Se conocen diversas técnicas en el arte para probar la actividad de los compuestos descritos en este documento en diversos ensayos in vitro e in vivo. Con el fin de que la invención descrita en este documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos biológicos. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y de ninguna manera deben interpretarse como limitativos de esta invención.

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

25 Ensayos de quinasa para determinar la relación de estructura de actividad (SAR) de los inhibidores de RSK

Las condiciones de ensayo para el objetivo de RSK2 quinasa se optimizaron para producir una actividad enzimática aceptable. Además, los ensayos se optimizaron para proporcionar una alta relación señal a ruido.

30 Se realizaron ensayos de radioisótopos (SignalChem) para la evaluación del perfil objetivo de quinasas y todos los ensayos se realizaron en un área de trabajo radiactiva designada. Los objetivos de quinasa fueron RSK1, RSK2, RSK3, RSK4 y MK2. Los ensayos de quinasa (por duplicado) se realizaron a 30 °C durante 15 minutos en un volumen final de 25 µL de acuerdo con la siguiente receta de reacción del ensayo:

35 Componente 1: 5 µL de diana de quinasa activa diluida (100 ng por reacción)

Componente 2: 5 µL de sustrato peptídico (0,5 µg por reacción) (para RSK1, RSK2, RSK3 y RSK4, se utilizó el sustrato RSK S6K; para MK2, se usó HSP27tido)

Componente 3: 5 µL de regulador de ensayo de quinasa

Componente 4: 5 µL del compuesto descrito en este documento (diversas

concentraciones: 0, 0.1, 1, 10, 100 o 1000 nM o 1, 3, 10, 30, 100, 300 nM)

Componente 5: 5 µL de ³³P-ATP (solución de reserva 5 µM, 0,8 µCi; concentración final 20 µM)

- 5 El ensayo se inició mediante la adición de ³³P-ATP y la mezcla de reacción se incubó a 30 °C durante 15 minutos. Después del período de incubación, el ensayo se terminó sembrando 10 µL de la mezcla de reacción en placa Multiscreen phosphocellulose P81. La placa Multiscreen phosphocellulose P81 se lavó 3 veces durante aproximadamente 15 minutos cada una en una solución de ácido fosfórico al 1%. La radiactividad en la placa P81 se contó en presencia de fluido de centelleo en un contador de centelleo Trilux.
- 10 Se establecieron controles en blanco para cada quinasa diana que incluía todos los componentes del ensayo excepto la adición del sustrato apropiado (que se reemplazó con un volumen igual de regulador de dilución de ensayo). La actividad corregida para cada quinasa diana se determinó eliminando el valor de control en blanco.
- 15 Los compuestos descritos en este documento, cuando se probaron en el ensayo de radioisótopo descrito anteriormente, demostraron la capacidad de inhibir RSK2 como se muestra a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2

Compuesto #	RSK2 IC ₅₀	Compuesto #	RSK2 IC ₅₀
1	>10 µM	12	>1 µM
2	>10 µM	13	>1 µM
3	>10 µM	14	>1 µM
4	>10 µM	15	94 nM
5	>10 µM	16	23 nM
6	>10 µM	17	14 nM
7	>10 µM	18	12 nM
8	>10 µM	19	123 nM
9	>10 µM	20	124 nM
10	>1 µM	25	18 nM
11	1377 nM		

- 20 Hay cuatro isoformas de RSK; RSK1, RSK2, RSK3 y RSK4. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son activos contra todas las isoformas de RSK. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son activos contra las isoformas RSK1, RSK3 y RSK4 (Tablas 3 y 4).

Tabla 3

Isoforma RSK	IC ₅₀ de Compuesto #18
RSK1	2.0 nM
RSK2	20 nM
RSK3	1.7 nM
RSK4	0.3 nM

Tabla 4

Isoforma RSK	IC ₅₀ de Compuesto #15
RSK1	23.6 nM
RSK3	6.0 nM
RSK4	8.0 nM

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

5 Evaluaciones de solubilidad

La solubilidad es una propiedad importante para los candidatos a fármacos terapéuticos. La baja solubilidad puede conducir a una baja biodisponibilidad que da como resultado una administración subóptima del fármaco. También puede evitar la evaluación de agentes de prueba en animales porque la concentración necesaria para lograr el efecto deseado no se puede lograr hasta una solubilidad pobre. Para las evaluaciones de solubilidad, se compararon moléculas pequeñas dirigidas a RSK. Para estas evaluaciones, las soluciones 100 mM de los compuestos disueltos en DMSO se diluyeron en medio de crecimiento DMEM (Life Technologies) suplementado con suero fetal bovino (FBS, Life Technologies) y 100 unidades/ml de penicilina y 100 unidades/ml de estreptomicina (Life Technologies) para hacer soluciones de 20 mg/ml. Una vez diluidas, las soluciones se sometieron a vórtex y se examinaron para la formación de precipitados. Para los compuestos que permanecieron en solución, el pH se determinó usando tiras de prueba de pH (BDH Analytical Chemicals). Para el Compuesto 26, una solución 100 mM del compuesto disuelto en DMSO se diluyó en solución salina regulada con fosfato (Life Technologies) para preparar una solución de 20 mg/ml. Se eligió la reserva de 20 mg/kg porque este es el extremo superior de lo que se requeriría para dosificar ratones para una variedad de estudios que incluyen MTD, PK, PD y eficacia. Se determinó que el pH de esta solución era 2, como se describió previamente. Subsecuentemente, se añadió NaOH 4 M y el compuesto permaneció en solución a un pH igual a 9. A altas concentraciones, algunos inhibidores de RSK fueron altamente solubles mientras que otros no. El compuesto 0 es (R)-N- (1-bencil-1H-pirazol-4-il) -9-metil-6-oxo-6,7,8,9-

tetrahidropirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-a] pirazina-2-carboxamida. El Compuesto 0 no era soluble, mientras que los Compuestos 18, 20, 21, 25 y 26 eran solubles bajo las mismas condiciones (Tabla 5).

Tabla 5

Compuesto	Compuesto de disolución	Solución diluyente	20 mg/ml	
			Solubilidad	pH
0	DMSO	DMEM	Precipitado	N/A
18	DMSO	DMEM	Soluble	9
20	DMSO	DMEM	Soluble	8
21	DMSO	DMEM	Soluble	9
22	DMSO	DMEM	Precipitado	N/A
23	DMSO	DMEM	Precipitado	N/A
24	DMSO	DMEM	Precipitado	N/A
25	DMSO	DMEM	Soluble	2
26	DMSO	PBS	Soluble	2 - 9

5

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

Ensayo de inhibición del crecimiento en monocapa

Para el perfil de citotoxicidad de inhibidores de quinasa RSK2 de molécula pequeña contra líneas de células de cáncer de mama, los compuestos de la invención o control de vehículo (DMSO, Life Technologies) se diluyeron en medios en placas de 96 pozos (Grenier Bio-One) por triplicado a concentraciones finales de 0,19553125, 0.390625, 0.78125, 1.5625, 3.125, 6.25, 12.5, 25 y 50 μ M. Se sembraron 1×10^3 células por pozo para un volumen final de 200 μ l por pozo y las placas se incubaron durante 5 días a 37 °C en una incubadora humidificada con 5% de CO₂. Después del período de incubación, la supervivencia celular se cuantificó mediante ensayo azul de Alamar (Life Technologies). En resumen, los medios de cada pozo se reemplazaron con 100 μ l de solución salina regulada con fosfato (PBS, Life Technologies) y las células se incubaron con azul de Alamar al 5%, que incorpora un indicador redox adecuado que cambia de color en respuesta a la actividad metabólica, hasta 2 horas. Durante este período de incubación, se midió la absorbancia a 570 nm y 600 nm en diversos momentos, dependiendo de la línea de célula o muestra. El porcentaje de supervivencia se calculó comparando la relación de absorbancia del pozo de prueba con el pozo de control multiplicado por 100%, como se indica en la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de supervivencia} = \frac{(\text{Absorbancia } 570 \text{ nm} - 600 \text{ nm (Pozo de prueba)})}{(\text{Absorbancia } 570 \text{ nm} - 600 \text{ nm (Pozo de Control)})} \times 100\%$$

A continuación, se prepararon placas para tinción con cristal violeta. Para empezar, se añadieron 100 µl de una solución de formaldehído al 8% (Alfa Aesar) diluida en PBS a cada pozo y las placas se almacenaron a 4 °C durante la noche. A continuación, la solución de formaldehído se descartó y los pozos se lavaron tres veces con 200 µl de agua ultrapura por pozo. A continuación, se añadieron 50 µl de una solución de cristal violeta al 0,5% (cristal violeta al 0,5% p/v (Alfa Aesar), metanol al 25% (VWR)) a cada pozo y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de cristal violeta se descartó y los pozos se lavaron con 200 µl de agua ultrapura por pozo tres veces. A continuación, se añadieron 50 µl de un dodecil sulfato de sodio al 5% (SDS) (Alfa Aesar) a cada pozo y se midió la absorbancia a 590 nm. De forma similar al ensayo de azul de Alamar, el porcentaje de supervivencia se calculó comparando la relación de absorbancia del pozo de prueba con el pozo de control multiplicado por 100%.

Resultados del ensayo azul de Alamar:

Los compuestos representativos descritos en este documento se analizaron en el ensayo azul de Alamar contra líneas de células de cáncer de mama MDA-MB-231, MDA-MB-468, SUM149, SUM149-PTXR, MDA-MB-435, HCC1143, 4T1 y T47D. Los valores de IC₅₀ de los compuestos cuando se prueban durante 5 días se proporcionan a continuación en las Tablas 6A y 6B. En todos los casos, se administró una sola dosis el día 1 del experimento. La capacidad citotóxica de los compuestos representativos contra las líneas de células de cáncer de mama MDA-MB-231, MDA-MB-468, SUM149 y 4T1 se muestran en las Figuras 1, 2, 3 y 4, respectivamente.

Tabla 6A

Tipo	Línea de célula	Valores de IC ₅₀ (µM) – Azl de Alamar (5 Días)					
		11	15	16	17	18	19
TNBC	MDA-MB-231	> 50	21.3 ± 5.4	8.7 ± 1.8	10.3 ± 0.7	6.3 ± 1.1	25.6 ± 1.5
	MDA-MB-468	> 50	13.3 ± 4.1	2.7 ± 0.5	2.1 ± 1.1	4.1 ± 2.5	14.7 ± 4.1
	SUM149 ⁺	36.0 ± 12.8	11.7 ± 2.8	3.4 ± 1.8	8.3 ± 4.9	3.3 ± 1.9	15.8 ± 6.4
	SUM149-PTXR ⁺	36.4 ± 11.9	9.2 ± 3.0	2.5 ± 0.4	4.2 ± 1.5	2.1 ± 0.3	14.1 ± 4.3
	HCC1143	>50	3.6 ± 2.7	7.0 ± 3.0	5.0 ± 1.7	4.2 ± 2.5	11.5 ± 3.6
	HCC1937 ⁺	>50	9.7 ± 3.9	17.4 ± 3.0	6.8 ± 1.3	9.2 ± 1.1	16.6 ± 11.5

	4T1	48.5 ± 2.6	8.8 ± 2.1	5.4 ± 0.9	3.8 ± 1.7	5.3 ± 2.5	20.6 ± 2.5
ER/PR	T47D	48.1 ± 3.3	7.8 ± 3.7	4.7 ± 1.7	5.7 ± 2.1	3.6 ± 1.7	13.5 ± 4.6
HER2	JIMT-1	>50	8.3 ± 1.8	16.3 ± 1.0	12.6 ± 5.9	13.1 ± 6.4	37.3 ± 9.0
Melanoma	MDA-MB-435	24.6 ± 10.3	13.7 ± 3.4	0.9 ± 0.5	1.2 ± 1.0	0.7 ± 0.5	10.5 ± 2.2
Próstata	PC3	44.9 ± 8.8	11.5 ± 3.4	6.6 ± 2.3	6.0 ± 3.2	5.5 ± 0.5	17.1 ± 8.7
Todo	Rango	24.6 - >50	3.6 - 21.3	0.9 - 17.4	1.2 - 12.6	0.7 - 13.1	10.5 - 37.3

+ = Mutante de BRCA

Tabla 6B

Tipo	Línea de célula	Valores IC50 (µM) - Azul de Alamar (5 Días)					
		21	22	23	24	25	26
TNBC	MDA-MB-231	14.7 ± 4.3	13.9 ± 3.5	7.8 ± 2.0	9.8 ± 3.1	3.9 ± 0.1	7.4 ± 1.7
	MDA-MB-468	6.5 ± 4.5	7.5 ± 2.1	9.7 ± 1.8	4.5 ± 2.3	3.0 ± 0.6	2.5 ± 0.7
	SUM149⁺	2.7 ± 1.3	7.7 ± 4.6	3.0 ± 2.4	1.1 ± 0.9	10.4 ± 3.5	9.8 ± 5.7
	SUM149-PTXR⁺	1.5 ± 0.8	7.8 ± 4.6	5.1 ± 4.0	3.4 ± 2.1	5.2 ± 4.2	8.8 ± 2.5
	HCC1143	5.4 ± 3.7	9.9 ± 1.0	9.7 ± 1.3	4.4 ± 1.9	5.1 ± 0.3	9.6 ± 6.1
	HCC1937⁺	8.3 ± 2.4	12.6 ± 3.5	10.5 ± 1.0	9.2 ± 3.2	13.7 ± 3.8	5.6 ± 0.4
	4T1	1.2 ± 0.3	4.5 ± 1.0	2.5 ± 0.8	0.5 ± 0.3	4.2 ± 1.2	6.2 ± 2.5
ER/PR	T47D	8.0 ± 3.8	4.8 ± 0.9	6.0 ± 4.9	4.5 ± 4.1	8.9 ± 0.8	X
HER2	JIMT-1	12.6 ± 6.4	17.1 ± 2.4	19.8 ± 7.1	12.3 ± 5.9	19.9 ± 6.5	15.5 ± 6.6
Melanoma	MDA-MB-435	8.3 ± 5.3	6.8 ± 6.4	1.1 ± 0.7	5.6 ± 0.1	0.9 ± 0.1	3.9 ± 1.3

Próstata	PC3	7.1 ± 0.9	9.2 ± 1.5	10.7 ± 1.1	12.0 ± 4.5	8.5 ± 0.8	1.9 ± 0.8
Todos	Rango	1.2 - 14.7	4.5 - 17.1	1.1 - 19.8	0.5 - 12.3	0.9 - 19.9	1.9 - 15.5

+ = Mutante de BRCA

Resultados del ensayo de cristal violeta:

Los compuestos representativos descritos en este documento se analizaron en el ensayo de cristal violeta contra líneas de células de cáncer de mama MDA-MB-231, MDA-MB-468, SUM149, SUM149-PTXR, MDA-MB-435, HCC1143, 4T1 y T47D. Los valores de IC₅₀ de los compuestos cuando se prueban durante 5 días se proporcionan a continuación en las Tablas 7A y 7B. En todos los casos, se administró una sola dosis el día 1 del experimento. La capacidad citotóxica de los compuestos representativos contra las líneas de células de cáncer de mama MDA-MB-231, MDA-MB-468, SUM149 y 4T1 se muestran en las Figuras 5, 6, 7 y 8, respectivamente. Se logró la supresión completa (100%) del crecimiento con varios de los compuestos en múltiples líneas de células diferentes. Esto indicó que no se observó resistencia a los inhibidores de RSK.

Tabla 7A

Tipo	Línea de célula	Valores IC ₅₀ (µM) - Cristal Violeta (5 Días)					
		11	15	16	17	18	19
TNBC	MDA-MB-231	45.0 ± 8.7	21.0 ± 7.5	2.7 ± 1.3	5.1 ± 2.0	4.4 ± 2.0	17.2 ± 1.9
	MDA-MB-468	37.3 ± 2.3	11.3 ± 0.7	1.9 ± 0.3	1.6 ± 0.7	2.3 ± 0.9	7.4 ± 1.0
	SUM149⁺	33.6 ± 14.5	9.9 ± 3.1	2.8 ± 0.9	5.3 ± 2.2	2.4 ± 0.7	11.1 ± 3.9
	SUM149-PTXR⁺	44.6 ± 3.9	8.8 ± 2.2	3.5 ± 1.2	5.2 ± 0.6	3.8 ± 0.7	13.0 ± 1.3
	HCC1143	>50	12.6 ± 3.4	5.0 ± 1.1	8.9 ± 3.2	2.4 ± 0.8	13.8 ± 4.3
	HCC1937⁺	>50	12.0 ± 0.2	12.0 ± 5.3	7.3 ± 3.2	7.7 ± 3.5	19.9 ± 8.7
	4T1	39.5 ± 9.4	6.9 ± 3.0	4.5 ± 0.8	2.0 ± 0.6	5.3 ± 1.1	15.8 ± 4.8
ER/PR	T47D	30.1 ± 3.3	8.5 ± 0.7	3.8 ± 0.7	6.7 ± 1.6	2.2 ± 0.8	7.7 ± 1.5
HER2	JIMT-1	>50	11.2 ± 0.2	13.3 ± 2.4	7.4 ± 2.5	11.1 ± 0.5	34.0 ± 12.8

Melanoma	MDA-MB-435	17.9 ± 7.3	8.2 ± 2.5	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.3	0.5 ± 0.2	10.3 ± 3.5
Próstata	PC3	45.6 ± 4.8	5.9 ± 1.4	3.7 ± 1.3	2.7 ± 1.2	2.9 ± 0.4	14.9 ± 6.6
Todos	Rango	17.9 - >50	5.9 - 21.0	1.2 - 13.3	1.0 - 8.9	0.5 - 11.1	7.4 - 34.0

+ = Mutante de BRCA

Tabla 7B

Tipo	Línea de célula	Valores IC50 (µM) - Cristal Violeta (5 Días)					
		21	22	23	24	25	26
TNBC	MDA-MB-231	9.1 ± 0.8	6.6 ± 2.1	3.6 ± 0.8	9.1 ± 1.3	4.2 ± 0.3	3.7 ± 1.8
	MDA-MB-468	4.6 ± 1.4	6.6 ± 2.3	7.2 ± 1.5	3.3 ± 1.3	2.0 ± 0.4	1.7 ± 0.2
	SUM149 +	2.4 ± 1.3	6.2 ± 4.8	2.1 ± 1.6	0.9 ± 0.3	4.1 ± 1.5	6.5 ± 4.4
	SUM149-PTXR +	2.0 ± 0.2	8.0 ± 1.3	5.0 ± 2.4	4.5 ± 1.4	4.2 ± 0.6	6.5 ± 2.1
	HCC1143	9.5 ± 5.6	6.6 ± 3.1	7.3 ± 3.4	5.8 ± 2.6	4.4 ± 2.7	7.3 ± 2.7
	HCC1937 +	11.0 ± 1.0	9.9 ± 3.0	8.6 ± 3.0	5.8 ± 0.4	8.4 ± 1.9	6.6 ± 1.6
	4T1	1.1 ± 0.7	2.6 ± 1.5	1.8 ± 0.8	0.3 ± 0.1	2.9 ± 0.3	4.9 ± 1.1
ER/PR	T47D	3.7 ± 2.7	4.3 ± 2.1	4.7 ± 4.9	2.7 ± 2.1	3.1 ± 0.1	X
HER2	JIMT-1	11.3 ± 4.1	14.2 ± 5.1	15.0 ± 6.1	7.5 ± 2.2	15.2 ± 2.6	12.3 ± 3.2
Melanoma	MDA-MB-435	4.8 ± 2.1	3.2 ± 1.3	1.1 ± 0.8	5.0 ± 3.6	0.5 ± 0.3	1.6 ± 0.3
Próstata	PC3	4.3 ± 0.5	6.8 ± 1.8	6.8 ± 1.8	6.5 ± 2.8	3.8 ± 0.4	1.5 ± 0.5
Todos	Rango	1.1 - 11.3	2.6 - 14.2	1.1 - 15.0	0.3 - 9.1	0.5 - 15.2	1.5 - 12.3

+ = Mutante de BRCA

EJEMPLO BIOLÓGICO 4

Ensayo de inhibición del crecimiento de agar suave

Se prepararon dos soluciones de agar (Alfa Aesar) (0,8% p/v y 0,4% p/v) en agua ultrapura. La solución de agar al 0,8% se mezcló en volúmenes iguales con medios 2X preparados previamente a partir de polvo (Life Technologies) siguiendo las instrucciones del fabricante y se esterilizaron por filtración. La solución de medio de agar y medio al 0,8% se añadió a placas de 24 pozos (Mandel Scientific) a 500 µl por pozo. Las placas se colocaron en una incubadora humidificada a 37 °C con 5% de CO₂. A continuación, la solución de agar al 0,4% se mezcló en volúmenes iguales con medios 2X. Se añadieron líneas de células de cáncer de mama a esta solución para lograr una concentración final de 2×10^4 células por pozo y se añadieron 500 µl a cada pozo en la parte superior del agar inferior y la capa de medios. A continuación, se añadió un volumen de 20 µl de compuesto o control de vehículo (DMSO) a pozos designados por triplicado en las siguientes concentraciones finales: 0.078125, 0.15625, 0.3125, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 y 20 µM. Las placas se devolvieron a la incubadora durante 10 - 32 días, con una dosificación de compuestos o DMSO cada 7 días. Después de 10 - 32 días, las colonias se contaron en 3 campos de visión diferentes para cada pozo. Los recuentos para cada tratamiento se promediaron y el porcentaje de supervivencia se calculó comparando el número de colonias en los pozos de prueba con los pozos de control multiplicados por el 100%.

Resultados:

Los compuestos representativos descritos en este documento se analizaron en el ensayo de inhibición del crecimiento de agar blando contra la línea de célula de cáncer de mama 4T1. Los valores de IC₅₀ de los compuestos cuando se prueban durante 10 días se proporcionan a continuación en la Tabla 8A y cuando se prueban durante 14-22 días se proporcionan a continuación en la Tabla 8B. La capacidad de los compuestos representativos contra la línea de célula de cáncer de mama 4T1 para crecer en agar blando se muestra en la Figura 9A. Se logró la supresión completa del crecimiento con 10 µM. La capacidad del Compuesto 25 para bloquear de forma similar el crecimiento en agar blando se muestra en la Figura 9B usando líneas de células MDA-MB-231, MDA-MB-468 o 4T1. Se logró una supresión completa del crecimiento entre 1.25-10 µM dependiendo de la línea de célula.

Tabla 8A

4T1 + Compuesto #15, Compuesto #16	
Valores IC₅₀ (µM), 10 Días, Agar blando	
Inhibidor	IC ₅₀ (µM)
Compuesto #15	3.8
Compuesto #16	3.3

Tabla 8B

Tipo	Línea de célula	Valores IC50 (µM)- Soft Agar (14 -22 Días)							
		Comp. 16	Comp. 18	Comp. 21	Comp. 22	Comp. 23	Comp. 24	Comp. 25	Comp. 26
TNBC	MDA-MB-231	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	2.0 ± 1.0	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1
	MDA-MB-468	1.1 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	6.9 ± 1.7	4.0 ± 0.8	2.5 ± 2.0	0.7 ± 0.2	2.0 ± 0.2
	4T1	3.5 ± 0.3	2.5 ± 1.5	3.1 ± 0.6	3.8 ± 1.9	2.4 ± 0.6	0.7 ± 0.3	4.1 ± 0.2	5.3 ± 1.3
Todos	Rango	0.2 - 3.5	0.1 - 2.5	0.4 - 3.1	0.2 - 6.9	0.3 - 4.0	0.4 - 2.5	0.2 - 4.1	0.2 - 5.3

EJEMPLO BIOLÓGICO 5

Los inhibidores de RSK suprimen la señalización celular a través de la inhibición de la proteína-1 de unión a Y-box fosforilada (P-YB-1)

- Evaluación de inmunotransferencia de los cambios de señalización celular y la inducción de la muerte celular

Generación de extractos celulares: Siguiendo las condiciones experimentales deseadas, las líneas de células de cáncer de mama cultivadas y tratadas en placas de 6 pozos o platos de cultivo de 100 mm (Grenier Bio-One) se colocaron en hielo y el sobrenadante de cada pozo se retiró y las células se lavaron en PBS frío. Tras la eliminación de PBS, las células se expusieron a un regulador de ensayo de radioinmunoprecipitación (RIPA) (Tris-HCl 50 mM (pH 8), NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, desoxicolato de sodio al 0,5%, SDS al 0,1%, Fisher Scientific) complementado con inhibidor de fosfatasa al 1% (Fisher Scientific) e inhibidor de proteasa al 1% (Fisher Scientific) durante 10 minutos. Las muestras se transfirieron a tubos Eppendorf, se agitaron en vórtex y luego se centrifugaron a 14 000 rpm durante 10 minutos. Los sobrenadantes se recogieron como lisados celulares completos. Para los tejidos tumorales de ratón, cada muestra se colocó en una placa de cultivo de 35 mm con regulador de lisis RIPA completo. Las muestras se cortaron en cubos en el regulador sobre hielo con un bisturí estéril (VWR) y el regulador y el tejido se transfirieron a un tubo eppendorf. Las muestras se dejaron en hielo durante 10 minutos con agitación en vórtex periódica cada 2 a 3 minutos. Las muestras se transfirieron luego a un Qiashredder (Qiagen) y se centrifugaron a 14 000 rpm durante 2 minutos. El flujo se transfirió a un nuevo tubo Eppendorf y las muestras se centrifugaron de nuevo a 14 000 rpm durante 5 minutos. Los sobrenadantes se recogieron como lisados celulares completos.

Inmunotransferencia: Para comenzar, el contenido de proteína de los lisados se midió usando el kit de ensayo de proteína Bicinchoninic Acid (BCA) (Pierce), que incluía una curva estándar de proteína generada con albúmina de suero bovino. Se mezclaron volúmenes apropiados de muestras y regulador de carga (Tris-HCl 50 mM (pH 6,8), SDS al 2%, glicerol al 10%, β-mercaptoetanol al 1%, EDTA 12,5 mM, azul de bromofenol al 0,02%), garantizando que la misma cantidad de proteínas fuera cargada. Para la mayoría de los experimentos en este estudio, se cargaron 30 µg de proteína por pozo. Las

muestras se resolvieron en SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida) usando diversos porcentajes de geles de acrilamida (8% - 12%), dependiendo de las proteínas de interés. SDS-PAGE se ejecutó en regulador de funcionamiento SDS (Tris 25 mM, glicina 192 mM, SDS al 0,1%) y luego se transfirió a membranas de nitrocelulosa (Bio-Rad) en regulador de transferencia (Tris 48 mM, glicina 39 mM, 20% (v/v) metanol) a 100 voltios durante 90 minutos a temperatura ambiente. Las inmunotransferencias se bloquearon luego en leche desnatada al 5% en solución salina regulada con Tris con Tween-20 al 0,1% (TBS-T; Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Tween-20 al 0,1% (v/v) (Fisher Scientific)) durante 1 a 2 horas. Las inmunotransferencias se incubaron luego con anticuerpos primarios seleccionados diluidos en TBS-T con 0,1% de gelatina (Bio-Rad) y 0,05% de azida sódica (Alfa Aesar) durante la noche. Después de lavados con TBS-T 4 veces durante 8 a 10 minutos, las inmunotransferencias se incubaron con anticuerpos secundarios apropiados conjugados con peroxidasa de rábano picante (Cell Signaling Technology) diluida en TBS-T más 5% de leche desnatada en una proporción de 1: 5000 durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de una ronda adicional de lavados en TBS-T, las inmunotransferencias se expusieron a reactivos de quimioluminiscencia mejorada (ECL) combinados (Fisher Scientific) durante 1 minuto y se desarrollaron usando ChemiDoc MP Imaging System (Bio-Rad). Para ciertas inmunotransferencias, se exploraron las bandas de proteínas de interés y se determinaron las relaciones de intensidad de banda mediante análisis densitométrico (ImageJ). La actividad inhibidora o de inactivación de los compuestos de la invención se evaluó monitorizando la pérdida de la proteína-1 de unión a Y-box fosforilada (YB-1) en la serina 102 (P-YB-1S102) (1: 1000 Cell Signaling Technologies (CST) (Figuras 10A, 10B, 11A y 11B). El tratamiento de las células MDA-MB-231 con un rango (0,01, 0,1, 1 o 10 μ M) de Compuesto 18 o 25 condujo a una pérdida dependiente de la dosis de P-YB-1 después de 24 horas (Figura 10A-B). Se usó B-actina como control de carga (1:5000 CST). Las bandas se cuantificaron usando densitometría. Asimismo, las células MDA-MB-231 dosificadas con 0,01-1 μ M de Compuesto 16 o 18 durante 96 horas condujeron a una pérdida dependiente de la dosis de P-YB-1 (Figura 11A-B). Usando esta metodología, se determinaron los valores de IC₅₀ para P-YB-1 para los Compuestos 22, 23, 24, 25 y 26. ser 24, 33, 16, 41 y 47 nM respectivamente. Se usó YB-1 total como control de carga (1: 5000 Abcam). Esta fue una medida directa de la inactivación de RSK ya que YB-1 se une directamente al dominio N-terminal quinasa (NTKD) de RSK. Para evaluar si las células son sometidas a muerte celular, la actividad de poli ADP ribosa polimerasa (PARP) (1: 1000 CST) también se midió usando el método de inmunotransferencia.

EJEMPLO BIOLÓGICO 6

Los inhibidores de RSK inducen la muerte celular

El método para detectar PARP, P-YB-1, YB-1 y β -actina se describió anteriormente (Figura 12). Las células MDA-MB-231, MDA-MB-468, SUM-149-PTX, HCC1143, HCC1937 o 4T1 se trataron con el Compuesto 25 durante 120 horas a concentraciones de 2, 4 o 6 μ M. Las células se recolectaron raspando para recoger todas las células, incluidas las que habían sufrido apoptosis. Se ha demostrado que las células han sufrido apoptosis basado en de la división de PARP en relación con el control DMSO. Además, P-YB-1 se redujo consistentemente en todas las líneas de células después del tratamiento con el Compuesto 25 en relación con los controles DMSO. YB-1 y B-actina se incluyeron como controles de carga. Los niveles totales de PARP no se vieron afectados en este punto de tiempo.

EJEMPLO BIOLÓGICO 7

Los inhibidores de RSK combinados con quimioterapia de atención estándar tienen un

efecto sinérgico en la supresión del crecimiento de células tumorales

- Para el perfil de citotoxicidad de combinaciones con el compuesto de la invención y el agente estabilizador de microtúbulos paclitaxel contra líneas de células de cáncer de mama, consulte el Ejemplo biológico 2: Ensayo de inhibición del crecimiento en monocapas, con las siguientes modificaciones. Los estudios de respuesta a la dosis con paclitaxel como agente único se llevaron a cabo como se describe con paclitaxel a concentraciones finales de 0.078125, 0.15625, 0.3125, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 μM para determinar las dosis adecuadas para experimentos adicionales. Los tratamientos combinados se realizaron tratando líneas de células de cáncer de mama con compuestos únicos de la invención a concentraciones finales de 0.1953125, 0.390625, 0.78125, 1.5625, 3.125, 6.25, 12.5, 25 y 50 μM junto con combinaciones que consisten en las mismas concentraciones de los compuestos y una concentración única de paclitaxel determinada por los estudios de respuesta a la dosis (Figura 13).
- Para el inhibidor de RSK, el Compuesto 18 representa un ejemplo de supresión del crecimiento celular mejorada cuando se combina con una quimioterapia de atención estándar (por ejemplo, Paclitaxel). La IC₅₀ de los inhibidores de RSK se redujo aproximadamente 10 veces mediante la adición de una dosis subletal de paclitaxel (PTX) (Tabla 9). El índice de combinación se calculó indicando que había sinergia en un rango de concentraciones (Tabla 10).
- El inhibidor de RSK Comp. 18 representa un ejemplo de supresión del crecimiento celular mejorada cuando se combina con una quimioterapia de atención estándar (por ejemplo, Paclitaxel). La IC₅₀ de los inhibidores de RSK se redujo aproximadamente 10 veces mediante la adición de una dosis subletal de paclitaxel (PTX) (Tabla 9). El índice de combinación se calculó indicando que había sinergia en un rango de concentraciones (Tabla 10).

Tabla 9

Compuesto/Combination	Crecimiento celular (CV)
	Valores IC ₅₀ (μM)
Compuesto 18	4.3 $\pm$ 1.0
Compuesto 18 + PTX (0.3 nM)	0.3 $\pm$ 0.1

Células MDA-MB-231 expuestas a compuestos durante 5 días

Células MDA-MB-231 + 0.3 nM PTX: % de supervivencia = 47.7%

Tabla 10

Compuesto 18 (μM)	Coficiente de Interacción Fármacos (CDI)	de de
0.2	1.6	

0.4	1.2
0.8	0.8*
1.6	0.4*
3.1	0.2*
6.3	0.4*

*Combinación con paclitaxel (0.3 nM) considerado sinérgico

Células MDA-MB-231 tratadas durante 5 días

EJEMPLO BIOLÓGICO 8

5 Inmuno-oncología

Una característica clave del cáncer es la baja inmunogenicidad. Esto puede ocurrir por varios mecanismos que permiten a las células escapar del reconocimiento inmunológico. Se trataron las células MDA-MB-231 y JIMT-1 con inhibidores de RSK (por ejemplo, el Compuesto 16 (2 o 4 uM), el Compuesto 18 (1, 2 o 4 uM)) niveles elevados de ARNm de HLA-DRA, pero tuvieron poco efecto en la expresión de ARNm de CIITA (Figuras 14A, 14B). HLA-DRA es un miembro de los genes MHC-II y CIITA es el regulador principal de la transcripción de MHC II. Por lo tanto, fue sorprendente que CIITA, que se esperaba que regule la expresión del gen MHC II, no se vio alterado por la inhibición de RSK. La inhibición de RSK inhibió simultáneamente CD274, el gen que codifica el ligando 1 del receptor de muerte del programa (PD-L1) (Figura 14C, 14D). El compuesto 16 (2 o 4 uM) o el Compuesto 18 1, 2 o 4 uM redujo los niveles de CD274 en células MDA-MB-231. Asimismo, el Compuesto 18 a concentraciones variables (1-20 uM) también inhibió a CD274 en células JIMT-1. HLA-DRA es importante para el reconocimiento inmunitario mientras que PD-L1 participa en los puntos de control inmunológico.

20 EJEMPLO BIOLÓGICO 9

Los inhibidores de RSK tienen propiedades farmacodinámicas favorables, ej. suministro a los tumores.

Debido a su escasa o inexistente solubilidad, como se discutió anteriormente en el Ejemplo Biológico 2, el Compuesto 0 no pudo evaluarse para farmacodinámica. Por el contrario, el Compuesto 25 tenía una solubilidad superior para administración sistémica en ratones (Tabla 5).

Se inyectaron células MDA-MB-231 en la almohadilla de grasa mamaria de ratones nu/nu y se establecieron tumores. Una vez que los tumores alcanzaron 50-100 mm³, los ratones se organizaron de forma aleatoria en dos grupos, se controló el control del vehículo o el Compuesto 25. Los ratones recibieron Compuesto 25 100 mg/kg BID PO durante tres días. La señalización celular se evaluó mediante inmunotransferencia. Los niveles del Comp. 25 en el plasma y los tumores se determinaron mediante LC/MS (Figura 15). El compuesto 25 redujo la señalización celular a través de la pérdida de P-YB-1 en 3/3 tumores. YB-1 y B-Actina se incluyeron como controles de carga. Los niveles de tumor y plasma del Compuesto 25 fueron en promedio de 7.1 y 35.1 uM respectivamente. La

relación entre el tumor y el plasma indica una captación tumoral excelente (20%). De forma similar, también se obtuvieron tumores de ratones tratados durante 21 días con el Compuesto 25 como se describió anteriormente y se evaluó la señalización celular mediante inmunotransferencia (Figuras 16A). El compuesto 25 redujo consistentemente la señalización de P-YB-1 en 9/9 tumores en relación con los tumores tratados con control de vehículo. YB-1 y B-actina se incluyeron como controles de carga interna. La pérdida de señalización de P-YB-1 se cuantificó usando la Imagen J para los animales 4, 6, 8, 9 y 10 (Figura 16B). Los niveles de Compuesto 25 también se cuantificaron en los tumores tomados de ratones tratados durante 21 días, la concentración promedio en los tumores fue de 7,7 uM. Los tumores de ratones tratados durante 3 o 21 días se recogieron 30 minutos después de la última dosificación oral del Compuesto 25. En resumen, el Compuesto 25 exhibió una captación tumoral excelente y una señalización de P-YB-1 reducida en 12/12 (n = 3 (tratados durante 3 días), n = 9 (tratados durante 21 días) con respecto a los tumores tratados con control con vehículo, mientras que el Compuesto 0 no pudo dosificarse in vivo debido a su escasa solubilidad.

EJEMPLO BIOLÓGICO 10

Ensayo de células madre hematopoyéticas de la unidad de formación de colonias

El ensayo de células formadoras de colonias hematopoyéticas se realizó en base a un protocolo descrito por StemCell Technologies. Para comenzar, se añadieron varias concentraciones de los compuestos de la invención y DMSO (0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 uM) a tubos separados de MethoCult (StemCell Technologies), una matriz de metilcelulosa que contiene factor de células madre de citoquinas humanas recombinantes (rh SCF), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM GM-CSF), interleucina-3 (IL-3 rh), factor estimulante de colonias de granulocitos (rh G-CSF) y eritropoyetina (EPO rh). Después de la adición de células CD34⁺ aisladas de sangre de cordón humano o sangre periférica (StemCell Technologies) a una concentración final de 5 x 10² células por placa, los tubos se sometieron a vórtex y se dejaron en reposo durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las mezclas de MethoCult se dispensaron en placas de 35 mm (Corning Incorporated) a través de agujas de extremos romos (StemCell Technologies) y jeringas de 5 ml (BD Biosciences) a un volumen de 1,1 ml por placa. El medio se distribuyó uniformemente a través de la superficie de cada plato mediante una suave inclinación y rotación. Los platos se colocaron luego en un plato de cultivo de 100 mm (Grenier Bio-One) que contenía platos adicionales de 35 mm con agua estéril para mantener la humedad. El plato de cultivo se colocó luego a 37°C en una incubadora humidificada que contenía 5% de CO₂ durante 13 días. Se contó y se comparó el número de colonias derivadas de mieloides y eritroides en las placas tratadas y de control.

Los inhibidores de RSK no inhiben la diferenciación de las células precursoras de células madre hematopoyéticas humanas normales en comparación con las células cancerosas. Por el contrario, el Compuesto # 15 inhibió el 50% del crecimiento de células cancerígenas con 3,8 uM, mientras que el 100% de las células eran viables en el ensayo de HSC. Un compuesto representativo descrito aquí, es decir, el Compuesto # 15, cuando se probó en este ensayo, demostró la siguiente IC₅₀, como se muestra en la Tabla 11:

Tabla 11

Valores IC₅₀ (uM) - 14 días, Ensayo de CFU
--

Células	Tipo	Compuesto #15
CD34+	HSC	23.8

Una ventana terapéutica se refiere al rango de dosificación de un fármaco o de su concentración en un sistema corporal que proporciona una terapia segura y efectiva. La diferenciación de las células madre hematopoyéticas de las células de tallo de médula ósea primaria humana se usó para evaluar la seguridad terapéutica y para determinar y comparar las ventanas de seguridad de varios compuestos descritos aquí, concretamente los Compuestos 0, 16, 18 y 25. Comparado con el Compuesto 0 y Taxol, Compuestos 16, 18 y 25 tienen ventanas terapéuticas más grandes, como se indica por la relación de los valores de IC₅₀ de los compuestos contra las células CD34⁺ y las células MDA-MB-231 (Tabla 12, Figura 17). Los valores se compararon con la concentración necesaria para bloquear el crecimiento en agar blando (SA).

Tabla 12

CD34 ⁺ (PB), MDA-MB-231 + Compuestos, Taxol - Valores IC ₅₀			
Compuesto	CD34 ⁺ (PB)	MDA-MB-231	Ventana terapéutica
0	10.0 µM	0.2 µM (SA)	50X
16	> 20.0 µM	0.2 µM (SA)	> 100X
18	16.3 µM	0.1 µM (SA)	163X
25	> 20.0 µM	0.2 µM (SA)	> 100X
Taxol	9.7 nM	1.4 nM (SA)	6.9X

* * * * *

Todas las patentes de EE. UU., Publicaciones de solicitud de patente de EE. UU., Solicitudes de patente de los Estados Unidos, solicitudes de patente publicadas de PCT, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones de no patentes a las que se hace referencia aquí se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle para facilitar la comprensión, será evidente que se pueden practicar ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, las realizaciones descritas deben considerarse como ilustrativas y no restrictivas, y la invención no debe limitarse a los detalles dados aquí, sino que puede modificarse dentro del alcance y equivalentes de las reivindicaciones adjuntas.