



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 743**

51 Int. Cl.:
C07D 241/38 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06808884 .8**
96 Fecha de presentación : **26.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1912954**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2008**

54 Título: **Nuevos inhibidores de cisteína proteasa y sus aplicaciones terapéuticas.**

30 Prioridad: **05.08.2005 EP 05291683**
05.08.2005 US 197525

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.08.2011

73 Titular/es: **HYBRIGENICS S.A.**
3/5, Impasse Reille
75014 Paris, FR

72 Inventor/es: **Guedat, Philippe;**
Boissy, Guillaume;
Borg-Capra, Catherine;
Colland, Frédéric;
Daviet, Laurent;
Formstecher, Etienne;
Jacq, Xavier;
Rain, Jean-Christophe;
Delansorne, Rémi;
Vallese, Stefania y
Colombo, Matteo

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos inhibidores de cisteína proteasa y sus aplicaciones terapéuticas

La presente invención se relaciona con nuevos inhibidores de cisteína proteasas, con sus procesos de preparación y con sus usos terapéuticos.

5 La proteasa puede ser categorizada con base en sus especificidades de sustrato o mecanismos de catálisis. Con base en el mecanismo de hidrólisis de péptidos, se conocen cinco clases principales de proteasas: serina, cisteína, aspártico, treonina y metalo proteasas. Las cisteína proteasas comprenden, entre otras, a las enzimas de desubiquitinación, caspasas, catepsinas, calpaínas así como cisteína proteasas virales, bacterianas o parasitarias.

10 Las enzimas de desubiquitinación incluyen a las Ubiquitina Proteasas Específicas (USP) y a las Ubiquitina Carboxi Hidrolasas (UCH). En términos generales, la ruta de la ubiquitina regula la degradación de proteínas y está más particularmente involucrada en el cáncer, en enfermedades neurodegenerativas tales como, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, en inflamación, en infectividad viral y latencia (en particular para el virus-1 del Herpes simple, el virus de Epstein-Barr, el coronavirus del SARS), o en enfermedades cardiovasculares (Chem. Rev. 1997, 97, p. 133 - 171; Chem. Rev. 2002, 102, p. 4459 - 4488; J. Biochem. 2003, 134, p. 9 - 18; J. Virology, 2005, 79(7), p. 4550 - 4551; Cardiovasc. Res. 2004, 61, p. 11 - 21).

15 Se ha demostrado que las caspasas están involucradas en apoptosis y por lo tanto son objetivos en hepatitis, falla hepática, inflamación, isquemia y falla cardíaca, falla renal, neurodegeneración, sordera, diabetes, o accidente cerebrovascular (J. Pharmacol Exp. Ther., 2004, 308(3), p. 1191 - 1196, J. Cell. Physiol., 2004, 200(2), p. 177 - 200; Kidney Int, 2004, 66(2), p. 500 - 506; Am. J. Pathol., 2004, 165(2), p. 353 - 355; Mini Rev. Chem., 2004, 4(2), p. 153 - 165; Otol. Neurotol., 2004, 25(4), p. 627 - 632; Ref. 7, 21, 22, 23, 24, 25).

20 Se ha demostrado que las catepsinas generalmente están involucradas en cáncer y metástasis, inflamación, inmunología/inmunorregulación (Eur. Respir. J., 2004, 23(4), p. 620 - 628) y aterosclerosis (Ageing Res. Rev., 2003, 2(4), p. 407 - 418). Más particularmente, las catepsinas incluyen a la catepsina B y tipo B que están implicadas en cáncer y en metástasis, y artritis (Cancer Metastasis Rev., 2003, 22(2-3), p. 271 - 286; Biol. Chem., 2003, 384(6), p. 845 - 854 y Biochem. Soc. Symp., 2003, 70, p. 263 - 276), la catepsina D, involucrada en particular en cáncer y metástasis (Clin. Exp. Metastasis, 2004, 21(2), p. 91 - 106), la catepsina K que actúa en osteoporosis y artritis (Int. J. Pharm., 2004, 277(1 - 2), p. 73 - 79), la catepsina S que se ha demostrado que juega un papel en la presentación de antígeno en inmunología (Drug News Perspective, 2004, 17(6), p. 357 - 363).

25 Las calpaínas juegan un papel en el envejecimiento en general (Ageing Res. Rev. 2003, 2(4), p. 407 - 418), así como en diabetes (Mol. Cell. Biochem., 2004, 261(1), p.161 - 167) y en las cataratas (Trends Mol. Med., 2004, 10(2), p. 78 - 84) más particularmente.

30 Las cisteínas proteasas virales han sido identificadas en rinovirus, en el virus de la poliomielitis, en el virus de la hepatitis A, en el virus de la hepatitis C, adenovirus, o coronavirus del SARS (Chem. Rev. 1997, 97, p. 133 - 171; Chem. Rev. 2002, 102, p. 4459 - 4488; J. Virology, 2005, 79(7), p. 4550 - 4551 y Acta Microbiol. Immunol. Hung., 2003, 50(1). p. 95 - 101).

Las cisteína proteasas bacterianas incluyen estreptopaína, estafilococal cisteína proteasa, clostripaína o gingipaínas; también se ha demostrado que levaduras tales como *Aspergillus flavus* expresan cisteína proteasas que pueden constituir un factor de virulencia (Chem. Rev. 1997, 97, p. 133 - 171).

35 Las cisteína proteasas parasitarias han sido revisadas en Molecular & Biochemical Parasitology (2002, 120, p. 1 - 21) y Chem. Rev. (2002, 102, p. 4459 - 4488) por ejemplo. Cabe señalar que los agentes parasitarios responsables por la mayoría de las enfermedades parasitarias hacen uso de sus propias cisteína proteasas en algún momento de sus ciclos infectivos, nutritivos o reproductivos; tales enfermedades incluyen malaria, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana, leishmaniosis, giardiasis, tricomoniasis, amibiasis, criptosporidiosis, toxoplasmosis, esquistosomiasis, fasciolosis, oncocercosis, y otras infecciones por algunos otros gusanos planos o redondos.

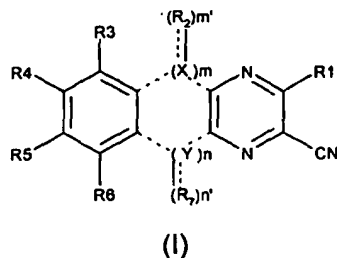
40 Por lo tanto, la identificación de una nueva clase de inhibidores de cisteína proteasas es de significativa importancia en una amplia gama de enfermedades y condiciones patológicas.

45 Los derivados de cianopirazina han sido divulgados, principalmente como agentes transportadores de carga para fotorreceptores electrofotográficos (WO03/055853, JP200128885, JP200122316, JP07281460, JP07179440, JP07098508, JP06345742, JP07175235, JP07199487, JP07199486, JP07281460 y Helvetica Chimica Acta, 1986, 69(4), 793-802, Tetrahedron Letters 1974, 45, 3967 - 70, J. Heterocyclic Chemistry, 1972, 9(6), 1399 - 401, Tetrahedron Letters, 1990, 31(49), 7215 - 18). Sin embargo, nunca se ha divulgado ni sugerido que los derivados de cianopirazina puedan inhibir cisteína proteasas.

Sato et al (J; Heterocyclic Chem., 1992, 29, 1685 - 1688) divulga un nuevo proceso para la preparación de derivados del ácido 5-acil-3-aminopirazincarboxílico. No se describe actividad para estos compuestos.

Tsuda et al (Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1978) divulga la preparación de nuevos compuestos de pirazina, algunos de los cuales presentan actividad fungicida en el campo agrícola.

5 De acuerdo con un primer objetivo, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I):



en donde:

m es 0 ; 1 ó 2 , en donde cuando m = 0, $(X(R_2)_m)_m$ -- no es para formar un anillo abierto o un enlace sencillo;

n es 0, 1 ó 2, , en donde cuando n = 0, ----- $(Y(R_7)_n)_n$ ----- no es para formar un anillo abierto o un enlace sencillo;

10 m' y n' son independientemente 0, 1 ó 2;

X es un átomo de carbono o S o N;

Y es un átomo de carbono, o S o N;

Siempre y cuando m y n no sean simultáneamente 0;

---- es o bien un enlace sencillo o un enlace doble, según el caso;

15 ----- no es ninguno o es un enlace sencillo, según el caso;

R1 se escoge del grupo que consiste en H, CN, Hal, OAlq, OH, NRCN, $C(CN)=C(OH)(OAlq)$, SR, NRR', (Alq)p-C(O)NRR', Heterociclo, Arilo, Heteroarilo, donde Alq, Arilo, Heteroarilo, heterociclo están opcionalmente sustituidos por Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo, OAlq, Donde p es 0 ó 1;

20 R3, R4, R5, R6 son todos idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo;

R2 se escoge del grupo que consiste en H, O OH, N-OH, N-Arilo, N-OAlq, NO-Arilo, N-O-Alq-Arilo, N-NRCONRR', N-O-CO-Alq, o 2 R2 enlazados al mismo X forman junto con aquel X un heterociclo; en donde dicho Alq, Arilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF₃, OArilo, -CO-(NR-Alq-CO)p-OAlq, -CO(NR-Alq-CO)p-OH, Donde p' es 0 ó 1;

25 R7 se escoge del grupo que consiste en H, O, OH, N-OH, N-OAlq, N-O-Arilo, N-O-Alq-Arilo, N-NR-CONRR', N-O-CO-Alq, o 2 R7 enlazados al mismo Y forman junto con aquel Y un heterociclo; en donde dicho Alq, Arilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF₃, OArilo, -CO-(NR-Alq-CO)p-OAlq, -CO(NR-Alq-CO)p-OH, Donde p' es 0 ó 1;

30 R y R' son todos idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, Alq, en donde Alq está opcionalmente sustituido por Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo;

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros,

con la excepción de compuestos donde:

35 R3, R4, R5, R6 = H, R1 = CN, --- $(X(R_2)_m)_m$ --- representa un enlace sencillo, y --- $(Y(R_7)_n)_n$ --- representa -C(=O)-, -CH₂-, o

- R3, R5, R6 = H, R4 = OMe, R1 = CN, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa -C(=O)-, o
- R3, R4, R6 = H, R5 = OMe, R1 = CN, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa -C(=O)-, o
- 5 R3, R4, R5, R6 = H, R1 = NH2, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa -CH₂- o -CH₂-CH₂-; o
- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = NH2, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa -CH₂- o -CH₂-CH₂-y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa un enlace sencillo; o
- 10 R3, R4, R5, R6 = H, R1 = NH2, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa -C(=O)-, n = 0 y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ no es para formar un anillo abierto; o
- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = CN, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa -CH₂-, n = 0 y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ no es para formar un anillo abierto; o
- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = CN, $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa -CH₂-, m = 0 y $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ no es para formar un anillo abierto.
- 15 Preferiblemente, los compuestos de la invención se definen como anteriormente, preferiblemente con la excepción de los compuestos donde:
- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = CN, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa -C(=O)-, -CH₂-, o
- 20 R3, R5, R6 = H, R4 = OMe, R1 = CN, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa -C(=O)-, o
- R3, R4, R6 = H, R5 = OMe, R1 = CN, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa -C(=O)-, o
- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = NH2, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa -CH₂-; o
- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = NH2, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa -CH₂- y $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ representa un enlace sencillo.
- 25 Preferiblemente, R1 se escoge del grupo que consiste en H, CN, Hal, OAlq, OH, NRCN, C(CN)=C(OH)(OAlq), SR, NRR', C(O)NRR', Heterociclo, donde Alq está opcionalmente sustituido por OAlq y donde Heterociclo está opcionalmente sustituido por Hal.
- Preferiblemente, R3, R4, R5, R6 son idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, OAlq, OH, Alq, Hal.
- 30 Preferiblemente, $---(Y(R7)_{n'})_{n'}$ es un enlace sencillo o Y representa un átomo de carbono o un átomo de S.
- Preferiblemente, $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa un enlace sencillo.
- Preferiblemente, R2 se escoge del grupo que consiste en H, O.
- Preferiblemente, R7 se escoge del grupo que consiste en H, O OH, N-OH, N-OAlq, N-O-Arilo o N-O-Alq-Arilo, N-O-Alq-OArilo, N-O-Alq-CO-(NR-Alq-CO)^p-OAlq, N-O-Alq-CO-(NR-Alq-CO)^{p'}-OH, N-NR-CO-NRR', N-O-CO-Alq o 2 R7 enlazados al mismo Y forman junto con aquel Y un heterociclo, donde p' es 0 ó 1.
- 35 Preferiblemente, R y R' son idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, Alq.
- Más preferiblemente, en la fórmula (I), $---(X(R2)_{m'})_{m'}$ representa un enlace sencillo, n es 1, n' es 1, Y es un átomo de carbono;
- 40 R1 se escoge del grupo que consiste en H, CN, Hal, OAlq, OH, NRCN, C(CN)=C(OH)(OAlq), SR, NRR', C(O)NRR', Heterociclo, donde Alq está opcionalmente sustituido por OAlq y donde Heterociclo está opcionalmente sustituido por Hal;

R3, R4, R5, R6 son idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, OAlq, OH, Alq, Hal;

R7 se escoge del grupo que consiste en O, N-OH, N-OAlq, N-O-Arilo o N-O-Alq-Arilo;

R y R' son idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, Alq;

- 5 o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

Los compuestos preferidos de la invención se escogen del grupo que consiste en:

9-hidroxi-3-metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

- 10 3-dimetilamino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-(2-metoxi-etoxi)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-amino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

- 15 3-cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

9-(1',3'-dioxolan-2'-il)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-(Aliloxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

- 20 9-Benziloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-Fenoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6-Metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6,7-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

- 25 8-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

7,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

5,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

- 30 6,7-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

7,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

- 5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 5 Benzo[4,5]tieno[2,3-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 5,10-dioxo-5,10-dihidro-benzo[g]quinoxalina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-il-cianamida
- 3-(1-ciano-2-etoxi-2-hidroxi-vinil)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 10 3-etilsulfanil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 7-Cloro-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 2-(2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-il)-acetamida
- 15 9-(2-Fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-(2-fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2, 3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-6-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-8-metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-dicloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 20 6-etil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 9-aliloxiimino-2-ciano-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-(2-metoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- 25 Amida del ácido 2-ciano-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-acetoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Éster etílico del ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminooxi)-acético
- Ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminooxi)-acético
- 30 Éster etílico del ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminooxi)-acetilamino]-acético
- Ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminooxi)-acetilamino]-acético
- 7-cloro-3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

9-[(aminocarbonil)hidrazono]-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

De acuerdo con otro aspecto, los compuestos preferidos de la invención se escogen del grupo que consiste en:

- 5 9-hidroxi-3-metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
 3-metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
 3-dimetilamino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
 3-(2-metoxi-etoxi)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
 3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 10 3-amino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
 3-(4-4-difluoro-piperidin-1-il)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
 3-cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
 9-(1',3'-dioxolan-2'-il)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- 15 9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 9-(Aliloxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 9-Benciloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 9-Fenoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 20 6-Metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 6,7-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 8-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 7,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 6-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 25 5,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 6-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 6,7-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 7,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 30 6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
 7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

- 7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- Benzo[4,5]tieno[2,3-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 5,10-dioxo-5,10-dihidro-benzo[g]quinoxalina-2,3-dicarbonitrilo
- 5 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-il-cianamida
- 3-(1-ciano-2-etoxi-2-hidroxi-vinil)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 3-etilsulfanil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 7-Cloro-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 10 6-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 2-(2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-il)-acetamida
- 9-(2-Fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2, 3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-(2-fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-6-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 15 7-Fluoro-8-metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-dicloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-etil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 9-aliloxiimino-2-ciano-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- 20 Amida del ácido 2-ciano-9-etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-(2-metoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-acetoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- 25 Éster etílico del ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminoxi)-acético
- Ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminoxi)-acético
- Éster etílico del ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminoxi)-acetilamino]-acético
- Ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminoxi)-acetilamino]-acético
- 7-cloro-3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 30 9-[(aminocarbonil)hidrazono]-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

Los compuestos más preferidos de la invención se escogen del grupo que consiste en:

Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-Benciloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13c).

5 9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13d).

9-Fenoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13e)

8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

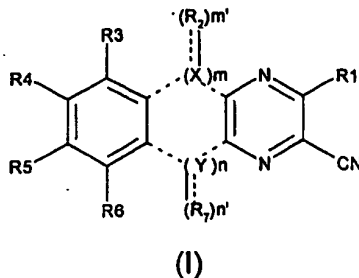
10 7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

Amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

15 De acuerdo con un objetivo adicional, la presente invención se relaciona también con las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I)



en donde :

m es 0, 1 ó 2, en donde cuando m = 0, ---- (X(R₂)_m)_m --- no es para formar un anillo abierto o un enlace sencillo;

20 n es 0, 1 ó 2, en donde cuando n = 0, ----- (V(R₇)_n)_n -- no es para formar un anillo abierto o un enlace sencillo;

m' y n' son independientemente 0, 1 ó 2;

X es un átomo de carbono o S o N;

Y es un átomo de carbono, o S o N;

Siempre y cuando m y n no sean al mismo tiempo 0;

25 ---- es o bien un enlace sencillo o un enlace doble, según el caso;

----- es o ninguno o un enlace sencillo, según el caso;

R1 se escoge del grupo que consiste en H, CN, Hal, OAlq, OH, NRCN, C(CN)=C(OH)(OAlq), SR, NRR', (Alq)p-C(O)NRR', Heterociclo, Arilo, Heteroarilo, donde Alq, Arilo, Heteroarilo, Heterociclo están opcionalmente sustituidos por Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo, OAlq

Donde p es 0 ó 1;

R3, R4, R5, R6 son idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF3, Arilo, Heteroarilo;

- 5 R2 se escoge del grupo que consiste en H, O OH, N-OH, N-Arilo, N-OAlq, NO-Arilo, N-O-Alq-Arilo, N-NRCONRR', N-O-CO-Alq, ó 2 R2 enlazados al mismo X forman junto con aquel X un heterociclo; en donde dicho Alq, Arilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF3, OArilo, -CO-(NR-Alq-CO)p'-OAlq, -CO(NR-Alq-CO)p'-OH,

Donde p' es 0 ó 1;

- 10 R7 se escoge del grupo que consiste en H, O OH, N-OH, N-Arilo, N-OAlq, NO-Arilo, N-O-Alq-Arilo, N-NRCONRR', N-O-CO-Alq, ó 2 R7 enlazados al mismo Y forman junto con aquel Y un heterociclo; en donde dicho Alq, Arilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF3, OArilo, -CO-(NR-Alq-CO)p'-OAlq, -CO(NR-Alq-CO)p'-OH,

Donde p' es 0 ó 1;

- 15 R y R' son idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, Alq, en donde Alq está opcionalmente sustituido por Hal, NRR', CN, OH, CF3, Arilo, Heteroarilo;

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

- 20 De acuerdo con un objetivo adicional, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió con respecto a las composiciones farmacéuticas de la invención, para la preparación de un medicamento para inhibir la cisteína proteasa.

Las modalidades preferidas de fórmula (I) para las composiciones farmacéuticas y el uso de la invención son como se definió anteriormente.

Los compuestos preferidos para las composiciones farmacéuticas y el uso de la invención se escogen del grupo que consiste en:

- 25 9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-hidroxi-3-metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-dimetilamino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-(2-metoxi-etoxi)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

- 30 3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-amino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

9-(1',3'-dioxolan-2'-il)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

- 35 Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-(Aliloxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-Benciloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

- 9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Fenoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-[Fenilimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 5 6,7-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 8-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 5,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 10 6-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 15 5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 20 Benzo[4,5]tieno[2,3-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 5,10-dioxi-5,10-dihidro-benzo[g]quinoxalina-2,3-dicarbonitrilo
- 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-il-cianamida
- 3-(1-ciano-2-etoxi-2-idroxi-vinil)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 3-etilsulfanil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 25 7-Cloro-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 2-(2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-il)-acetamida
- 9-(2-Fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 30 7-Cloro-9-(2-fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-6-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-8-metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6,7-dicloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6-etil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

Amida del ácido 9-aliloxiimino-2-ciano-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

5 Amida del ácido 2-ciano-9-etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

Amida del ácido 2-ciano-9-(2-metoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

Amida del ácido 2-ciano-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

Amida del ácido 2-ciano-9-acetoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

Amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

10 Éster etílico del ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminooxi)-acético

Ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminooxi)-acético

Éster etílico del ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminooxi)-acetilamino]-acético

Ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilideneaminooxi)-acetilamino]-acético

7-cloro-3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

15 9-[(aminocarbonil)hidrazono]-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

Los compuestos más preferidos para las composiciones farmacéuticas y el uso de la invención se escogen del grupo que consiste en:

20 9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-Benciloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13c).

9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13d).

25 9-Fenoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13e).

9-[Fenilimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

30 7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

Amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

Como se utilizó aquí anteriormente o más adelante:

Alq representa alquilo, alqueno o alquino.

- 5 "Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser recto o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena alquilo lineal. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, octilo, nonilo, decilo.
- 10 "Alqueno" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono - carbono y que puede ser recto o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente aproximadamente de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, *i*-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, *n*-pentenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo.
- 15 "Alquino" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un triple enlace carbono - carbono y que puede ser recto o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquino preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, *n*-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, *n*-pentinilo, heptinilo, octinilo y decinilo.
- 20 "Átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente un átomo de flúor y de cloro.

"Ariolo" significa un sistema de anillo hidrocarbonado multicíclico o monocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos ariolo incluyen fenilo o naftilo.

- 25 Como se los utiliza aquí, los términos "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a un anillo saturado, parcialmente insaturado o insaturado, no aromático estable de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 10 miembros mono, bi o multicíclicos en donde al menos un miembro del anillo es un heteroátomo. Típicamente, los heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio, y fósforo. Preferiblemente los heteroátomos son oxígeno, nitrógeno y azufre.

- 30 Los heterociclos adecuados son divulgados también en The Handbook of Chemistry y Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995 - 1996, p. 2 - 25 a 2 - 26, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

- 35 Los heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxiranilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiopiranilo, ditianilo, tiomorfolinilo; dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, azepanilo, así como los sistemas fusionados resultantes de la condensación con un grupo fenilo.

- 40 Como se lo utiliza aquí, el término "heteroarilo" o heterociclos aromáticos se refiere a un anillo de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10 miembros aromático hetero, mono, bi o multicíclico. Los ejemplos incluyen pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, purinilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, furanilo, benzofuranilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, carbazolilo, bencimidazolilo, isoxazolilo, piridil-N-óxido, así como los sistemas fusionados resultantes de la condensación con un grupo fenilo.

"Alquilo", "cicloalquilo", "alqueno", "alquino", "ariolo", "heteroarilo", "heterociclo" y similares se refieren también al correspondiente "alqueno", "cicloalqueno", "alqueno", "alquino", "arileno", "heteroarileno", "heterocicleno" y similares que se forman por la remoción de dos átomos de hidrógeno.

- 45 Como se lo usa aquí, el término "paciente" se refiere a cualquier animal, tal como un animal valioso para cría, compañía o para propósitos de conservación, o preferiblemente un humano o una cría de humano, que padece de, o que potencialmente puede padecer de una o más enfermedades y condiciones descritas aquí.

- 50 Como se lo usa aquí, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva en la prevención, reducción, eliminación, tratamiento o control de los síntomas de las enfermedades y condiciones descritas aquí. El término "control" tiene por objeto referirse a todos los procesos en donde puede haber una desaceleración, interrupción, paro, o detención del progreso de las enfermedades y

condiciones descritas aquí, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y condición, y pretende incluir tratamiento profiláctico.

5 Como se lo usa aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, excipientes, composiciones o formas de dosificación que están dentro del alcance del criterio médico, adecuados para contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas proporcionales con una relación razonable riesgo/beneficio.

10 Como se lo usa aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde se modifica el compuesto principal haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto principal formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen a aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, glucurónico, glutámico, benzoico, salicílico, toluenosulfónico, oxálico, fumárico, maléico, láctico y similares. Otras sales de adición incluyen sales de amonio tales como trometamina, meglumina, epolamina, etc., sales metálicas tales como sales de sodio, potasio, calcio, zinc o magnesio.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto principal que contiene una estructura funcional básica o ácida por medio de métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden ser preparadas por reacción de formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

25 Los compuestos de la fórmula general (I) que tienen isómeros geométricos y estereoisómeros también hacen parte de la invención.

De acuerdo con un objetivo adicional, la presente invención también se relaciona con el proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I).

30 Los compuestos y procesos de la presente invención pueden ser preparados en una cantidad de formas conocidas por aquellos capacitados en el arte. Los compuestos pueden ser sintetizados, por ejemplo, por medio de la aplicación o adaptación de los métodos descritos más adelante, o variaciones de los mismos, lo comprenderá una persona experta en la materia. Las modificaciones y sustituciones apropiadas serán rápidamente evidentes y conocidas o pueden ser fácilmente obtenidas a partir de la literatura científica por parte de aquellos capacitados en el arte.

35 En particular, tales métodos pueden ser encontrados en R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, 1999.

40 Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Por lo tanto, son importantes todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas geométricas isoméricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica. Se conoce bien el arte como preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, se pueden separar mezclas de estereoisómeros por medio de técnicas estándar incluyendo, pero sin limitarse a, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, en fase reversa, y quiral, formación preferencial de sales, recristalización, y similares, o por medio de síntesis quiral ya sea a partir de materiales de partida quirales o por medio de síntesis deliberada de centros quirales objetivo.

45 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por medio de una variedad de rutas de síntesis. Los reactivos y materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles, o pueden ser fácilmente sintetizados por medio de técnicas conocidas por alguien normalmente capacitado en el arte. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definió anteriormente.

50 En las reacciones descritas aquí más adelante, puede ser necesario proteger grupos reactivos funcionales, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tío o carboxilo, donde éstos son deseados en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos de protección convencionales de acuerdo con la práctica estándar; por ejemplo ver T.C.W. Greene y P. G. M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd ed., John Wiley y Sons, 1999; J. F. W. McOmie en Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

5 Algunas reacciones pueden ser llevadas a cabo en presencia de una base. No existe una restricción particular sobre la naturaleza de la base que va a ser utilizada en esta reacción, y cualquier base convencionalmente utilizada en reacciones de este tipo puede ser igualmente utilizada aquí, siempre y cuando no exista un efecto adverso sobre otras partes de la molécula. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquilitio, tales como metilítio y butilítio; y alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

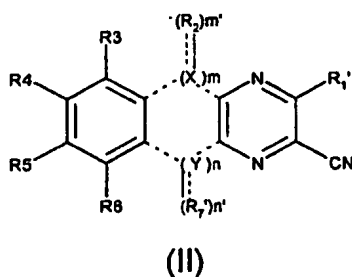
10 Usualmente, se llevan a cabo las reacciones en un solvente adecuado. Se pueden utilizar una variedad de solventes, siempre y cuando no tengan efectos adversos sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o hidrocarburos cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol y éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano.

15 Las reacciones pueden tener lugar en un amplio rango de temperaturas. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 150°C (más preferiblemente aproximadamente desde temperatura ambiente hasta 100°C). El tiempo requerido para la reacción puede variar también ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe bajo las condiciones preferidas bosquejadas anteriormente, usualmente será suficiente un período de 3 a 20 horas.

20 El compuesto preparado de esta manera puede ser recuperado de la mezcla de reacción por un medio convencional. Por ejemplo, se pueden recuperar los compuestos por medio de destilación a partir del solvente de la mezcla de reacción o, si se requiere, después de destilar el solvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido por extracción con un solvente orgánico inmisible en agua y destilando del solvente del extracto. Adicionalmente, se puede purificar adicionalmente el producto, si se desea, por medio de diferentes técnicas conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diferentes técnicas topográficas, en particular cromatografía en columna o cromatografía preparativa en capa delgada.

25 El proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) de la invención es un objetivo adicional de la presente invención.

De acuerdo con un primer aspecto, se pueden obtener compuestos de la invención de fórmula (I) a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (II)



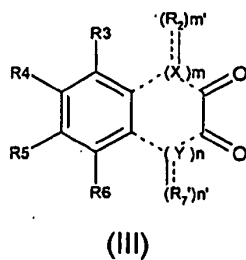
30 en donde R3, R4, R5, R6, X, Y, m, m', n, n' se definen como en la fórmula (I) y R7' es R7 como se define en la fórmula (I) o un precursor del mismo y R1' es R1 como se define en la fórmula (I) o un precursor del mismo.

35 De acuerdo con la presente invención, la expresión "grupo precursor" de un grupo funcional se refiere a cualquier grupo que puede, por medio de una o varias reacciones, conducir a la función deseada, por medio de uno o más reactivos adecuados. Esas reacciones incluyen desprotección, así como reacciones usuales de adición, sustitución o formación de funciones.

Preferiblemente, en la fórmula (II), R1' representa un grupo CN.

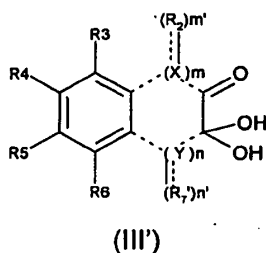
Generalmente, el compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (II) por medio de una o más etapas permitiendo que una función e un precursor sea transformada en el grupo -R1 deseado. Simultáneamente, el grupo R7' puede ser transformado en el R7 deseado, si procede.

40 Los compuestos de fórmula (II) pueden ser obtenidos a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (III):



en donde R3, R4, R5, R6, X, Y, m, m', n, n' se definen como en la fórmula (I) y R7' se define como en la fórmula (II). Generalmente, cuando R1' = CN, esta reacción usualmente se lleva a cabo en presencia de diaminomaleodinitrilo.

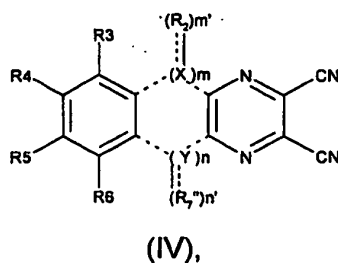
- 5 De acuerdo con una modalidad alternativa, los compuestos de la fórmula (II) pueden ser obtenidos a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (III'):



en donde R3, R4, R5, R6, X, Y, m, m', n, n' se definen como en la fórmula (I) y R7' se define como en la fórmula (III'):

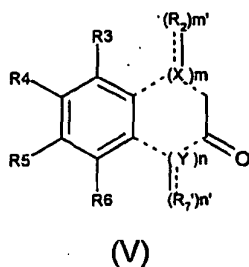
Generalmente, cuando R1' = CN, esta reacción usualmente se lleva a cabo en presencia de diaminomaleodinitrilo.

- 10 De acuerdo con una modalidad alternativa, el compuesto de fórmula (II) puede ser obtenido a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (IV):



en donde R3, R4, R5, R6, X, Y, m, m', n, n' se definen como en la fórmula (I) y R7'' representa R7' o un precursor del mismo, si procede.

- 15 El compuesto de fórmula (III) puede ser obtenido a partir del correspondiente compuesto de fórmula (V):



en donde R3, R4, R5, R6, X, Y, m, m', n, n' se definen como en la fórmula (I) y R7' se define como en la fórmula (II).

El compuesto de fórmula (IV) puede ser obtenido a partir del correspondiente compuesto de fórmula (III). Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de diaminomaleodinitrilo.

Las reacciones anteriores pueden ser llevadas a cabo por la persona capacitada por medio de la aplicación o adaptación de los métodos ilustrados en los ejemplos aquí más adelante.

- 5 Además, el proceso de la invención puede incluir también la etapa adicional de aislamiento del compuesto de fórmula (I). Esto puede ser hecho por la persona capacitada por medio de cualquiera de los medios convencionales conocidos, tales como los métodos de recuperación descritos anteriormente.

Los productos de partida se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos por medio de la aplicación o adaptación de cualquiera de los métodos conocidos o aquellos descritos en los ejemplos.

- 10 La síntesis puede ser llevada a cabo también en un recipiente como una reacción multicomponentes.

De acuerdo con un objetivo adicional, la presente invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 Los compuestos de la invención son útiles para inhibir cisteína proteasas, en particular enzimas de desubiquitinación (tales como las USP y las UCH), caspasas, catepsinas (en particular catepsina B, D, K, S y similares), calpainas así como cisteína proteasas virales, bacterianas o parasitarias en pacientes que requieran de las mismas.

- 20 Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o prevención de cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, sodera, trastornos asociados con envejecimiento, trastornos inflamatorios, artritis, osteoporosis, hepatitis, falla hepática, isquemia y falla cardíaca, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, falla renal, diabetes, cataratas; en infecciones virales agudas o latentes por el virus-1 del Herpes simple, el virus de Epstein-Barr, el coronavirus del SARS, rinovirus, virus de la poliomielitis, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis C, adenovirus, y similares; infecciones bacterianas o por hongos por agentes patógenos que pertenecen a los géneros *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Clostridium sp.*, *Aspergillus sp.*, y similares; infecciones por protozoos por miembros de las especies de los géneros *Trypanosoma sp.*, *Plasmodium sp.*, *Leishmania sp.*, *Trichomonas sp.*, *Entamoeba sp.*, *Giardia sp.*, *Toxoplasma sp.*, *Cryptosporidium sp.*, y similares; infecciones por gusanos planos o redondos por los miembros de las especies de los géneros *Fasciola sp.*, *Schistosoma sp.*, *Onchocerca sp.*, *Ascaris sp.*, *Taenia sp.*, *Caenorhabditis sp.*, *Toxocara sp.*, *Haemonchus sp.*, *Ancylostoma sp.*, *Trichuris sp.*, *Trichinella sp.*, *Strongyloides sp.*, *Brugia sp.*, y similares; así como trastornos inmunológicos, inmunoreguladores o por antígenos presentes.

- 30 La presente invención también se relaciona con los métodos correspondientes de tratamiento que comprenden la administración de un compuesto de la invención junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable a un paciente que requiera del mismo.

- 35 La identificación de aquellos individuos que requieren de tratamiento de las enfermedades y condiciones descritas aquí está dentro de las habilidades y conocimientos de alguien capacitado en el arte. Un veterinario o un médico capacitados en el arte pueden identificar fácilmente, por medio del uso de ensayos clínicos, exámenes físicos, historia médica/familiar o ensayos biológicos y de diagnóstico, a aquellos individuos que requieran de tal tratamiento.

- 40 Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser fácilmente determinada por la persona que hace el diagnóstico, como una capacitada en el arte, por medio del uso de técnicas convencionales y por observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva, se consideran una cantidad de factores por parte de la persona que hace el diagnóstico, incluyendo, pero sin limitarse a: la especie del individuo; su tamaño, edad, y estado general de salud; la enfermedad específica involucrada; el grado de compromiso o de severidad de la enfermedad; la respuesta de cada individuo; el compuesto particular administrado; la forma de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso concomitante de otro medicamento; y otras circunstancias relevantes.

- 45 La cantidad de un compuesto de fórmula (I), que es requerida para lograr el efecto biológico deseado, variará dependiendo de una cantidad de factores, incluidas las características químicas (por ejemplo hidrofobicidad) de los compuestos empleados, la potencia de los compuestos, el tipo de enfermedad, la especie a la cual pertenece el paciente, el estado de enfermedad del paciente, la ruta de administración, la biodisponibilidad del compuesto por la ruta escogida, todos factores que dictan las cantidades de dosis requeridas, el suministro y el régimen que va a ser administrado.

- 50 "Farmacéuticamente" o "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción desfavorable cuando se las administra a un animal, o a un humano, según el caso.

5 Como se lo usa aquí, "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye a algunos portadores, diluyentes, adyuvantes, o vehículos, tales como agentes preservantes o antioxidantes, rellenos, agentes de desintegración, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacteriales y contra los hongos, agentes isotónicos y que retardan la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en el arte. Excepto en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso está contemplado en las composiciones terapéuticas. Se pueden incorporar también ingredientes activos suplementarios dentro de las composiciones como combinaciones terapéuticas adecuadas.

10 En el contexto de la invención, el término "tratar" o "tratamiento", como se lo utiliza aquí, significa reversar, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o condición al cual se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o condición.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto/medicamento de acuerdo con la presente invención efectiva en la prevención o el tratamiento de una condición patológica que requiere de la inhibición de una cisteína proteasa activa involucrada en su patogénesis.

15 De acuerdo con la invención, el término "paciente", o "paciente que requiera del mismo", es utilizado para un animal o un humano que esté afectado o probablemente esté afectado con una condición patológica que involucra una cisteína proteasa activa en su patogénesis. Preferiblemente, el paciente es humano.

20 En términos generales, los compuestos de esta invención pueden ser suministrados en una solución fisiológica amortiguadora acuosa que contiene 0,1 a 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. La dosis típica está en el rango de 1 mg/kg a 0,1 g/kg de peso corporal por día; un rango de dosis preferido es de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal por día o una dosis equivalente para un niño humano. La dosis preferida de medicamento que va a ser administrada probablemente dependa de variables tales como el tipo y el grado de progreso de la enfermedad o trastorno, del estado general de salud del paciente particular, de la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, de la formulación del compuesto, de la ruta de administración (intravenosa, intramuscular, u otra), de las propiedades farmacocinéticas del compuesto por la ruta de administración escogida, y la velocidad (bolo o infusión continua) y el cronograma de su administración (el número de repeticiones en un período dado de tiempo).

30 Los compuestos de la presente invención pueden ser también administrados en forma de dosis unitarias, en donde el término "dosis unitaria" significa una dosis única que puede ser administrada a un paciente, y que puede ser fácilmente manipulada y empacada, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que contiene ya sea al compuesto activo en sí mismo, o como una composición farmacéuticamente aceptable, como se describe aquí más adelante. Como tal, los rangos de dosis diarias totales típicas son de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal. A modo de orientación general, las dosis unitarias para humanos están en el rango de 1 mg a 3000 mg por día. Preferiblemente el rango de dosis unitaria es de 1 a 500 mg administrada de una a seis veces por día, e incluso más preferiblemente de 10 mg a 500 mg, una vez al día. Los compuestos suministrados aquí pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas por mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones de dosis unitarias pueden ser preparadas para uso por administración oral, particularmente en la forma de tabletas, cápsulas simples o cápsulas blandas de gelatina; o en forma intranasal, particularmente en la forma de polvos, gotas nasales, o aerosoles; o dérmicamente, por ejemplo, tópicamente en ungüentos, cremas, lociones, geles o atomizadores, o a través de parches transdérmicos.

Las composiciones pueden ser administradas convenientemente en forma de dosis unitarias y pueden ser preparadas por medio de cualquiera de los métodos conocidos en la industria farmacéutica, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000.

45 Las formulaciones preferidas incluyen composiciones farmacéuticas en las cuales un compuesto de la presente invención es formulado para administración oral o parenteral.

50 Para administración oral, tabletas, píldoras, polvos, cápsulas, pastillas y similares pueden contener uno o más de cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglomerante tal como celulosa microcristalina, o goma tragacanto; un diluyente tal como almidón o lactosa; un desintegrante tal como almidón y derivados de celulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, o salicilato de metilo. Las cápsulas pueden estar en la forma de una cápsula dura o cápsula blanda, que se elaboran generalmente de mezclas de gelatina opcionalmente mezcladas con plastificantes, así como una cápsula de almidón. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener otros materiales diferentes que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca, o agentes entéricos. Otras formas de dosificación oral, jarabe o elixir pueden contener agentes edulcorantes, preservantes, tintes, colorantes, y saborizantes. Además, los compuestos activos pueden ser incorporados en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida o liberación modificada de rápida disolución, y en donde tales formulaciones

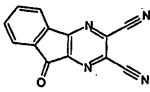
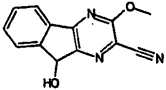
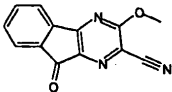
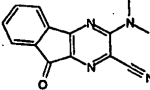
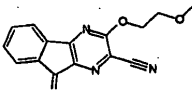
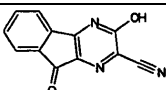
de liberación sostenida son preferiblemente bimodales. Las tabletas preferidas contienen lactosa, maicena, silicato de magnesio, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, o talco en cualquier combinación.

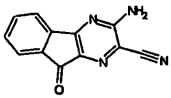
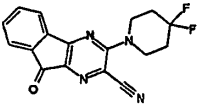
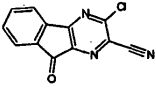
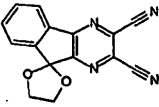
5 Las preparaciones líquidas para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Las composiciones líquidas pueden incluir también aglutinantes, amortiguadores, preservantes, agentes de quelación, edulcorantes, saborizantes y agentes colorantes, y similares. Los solventes no acuosos incluyen alcoholes, propilén glicol, polietilén glicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos tales como oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medio amortiguado, y solución salina. En particular, polímero láctido biocompatible, biodegradable, copolímero láctido/glicólido, o copolímeros de polioxietilén-polioxipropileno pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de los compuestos activos. Los vehículos intravenosos pueden incluir reponedores de líquidos y nutrientes, reponedores de electrolitos, tal como aquellos con base en dextrosa de Ringer, y similares. Otros sistemas de suministro parenteral potencialmente útiles para estos compuestos activos incluyen partículas del copolímero etileno- acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas.

15 Los modos alternativos de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvo seco, aerosol, o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilén-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para administración en la forma de gotas nasales, o como un gel para ser aplicado en forma intranasal. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, grageas o pastillas y pueden incluir también una base saborizada, tal como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios en dosis unitarias, con un portador sólido, tal como manteca de cacao, y muchos incluyen un salicilato. Las formulaciones para aplicación tópica para la piel preferiblemente tienen la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, rociador, aerosol, o aceite. Los portadores que pueden ser utilizados incluyen jalea de petróleo, lanolina, polietilén glicoles, alcoholes, o sus combinaciones. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica pueden ser presentadas como parches discretos y pueden ser emulsiones lipofílicas o amortiguadas, soluciones acuosas, disueltas, y/o dispersas en un polímero o un adhesivo.

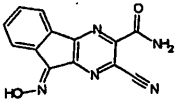
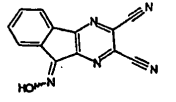
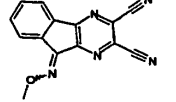
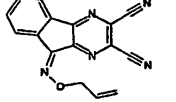
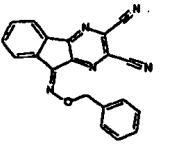
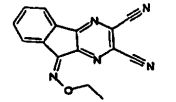
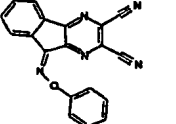
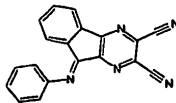
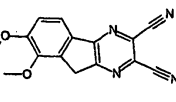
Se ilustra adicionalmente la invención pero no se la restringe por medio de la descripción en los siguientes ejemplos.

Los compuestos representativos de la invención están resumidos en la tabla a continuación:

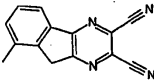
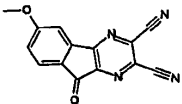
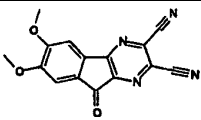
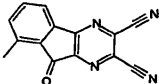
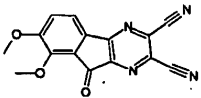
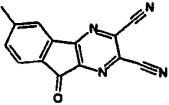
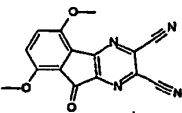
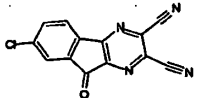
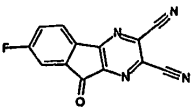
Fórmula	Experimento No.
	Ejemplo 1
	Ejemplo 2
	Ejemplo 3
	Ejemplo 4
	Ejemplo 5
	Ejemplo 6

	Ejemplo 7
	Ejemplo 8
	Ejemplo 9
	Ejemplo 10

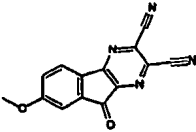
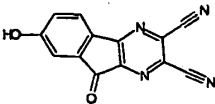
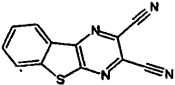
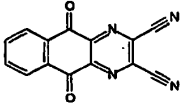
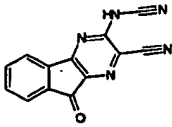
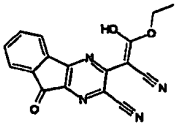
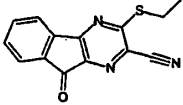
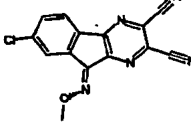
(continuación)

Fórmula	Experimento No.
	Ejemplo 11
	Ejemplo 12
	Ejemplo 13
	Ejemplo 13b
	Ejemplo 13C
	Ejemplo 13d
	Ejemplo 13e
	Ejemplo 14
	Ejemplo 16b

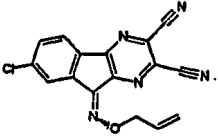
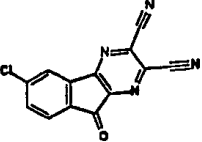
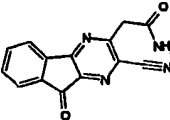
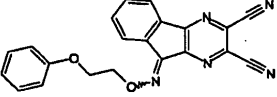
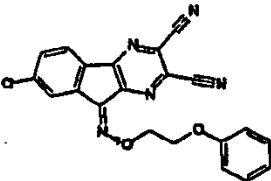
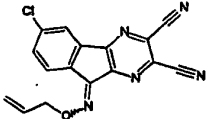
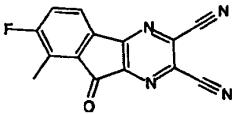
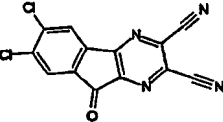
(continuación)

Fórmula	Experimento No.
	Ejemplo 16c
	Ejemplo 17a
	Ejemplo 17b
	Ejemplo 17c
	Ejemplo 17d
	Ejemplo 17e
	Ejemplo 17f
	Ejemplo 17g
	Ejemplo 17h

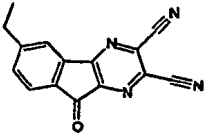
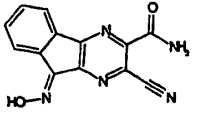
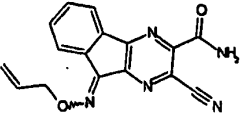
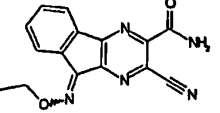
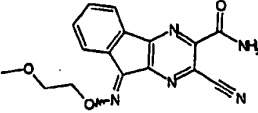
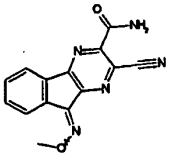
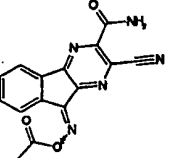
(continuación)

Fórmula	Experimento No.
	Ejemplo 17i
	Ejemplo 17j
	Ejemplo 19
	Ejemplo 20
	Ejemplo 21
	Ejemplo 22
	Ejemplo 23
	Ejemplo 24a

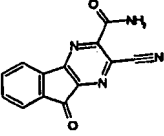
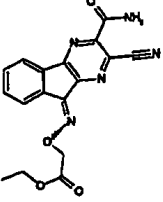
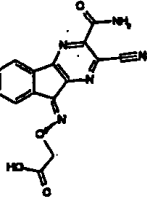
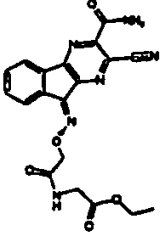
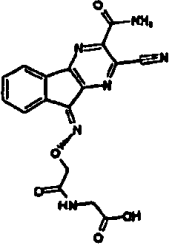
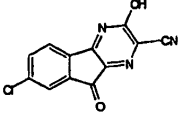
(continuación)

Fórmula	Experimento No.
	Ejemplo 24b
	Ejemplo 25
	Ejemplo 26
	Ejemplo 27a
	Ejemplo 27b
	Ejemplo 27c
	Ejemplo 30
	Ejemplo 31

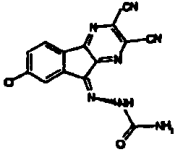
(continuación)

Fórmula	Experimento No.
	Ejemplo 32
	Ejemplo 33
	Ejemplo 34a
	Ejemplo 34b
	Ejemplo 34c
	Ejemplo 34d
	Ejemplo 35

(continuación)

Fórmula	Experimento No.
	Ejemplo 36
	Ejemplo 37
	Ejemplo 38
	Ejemplo 40
	Ejemplo 41
	Ejemplo 42

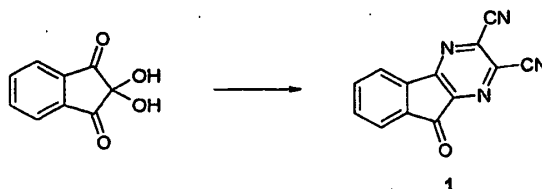
(continuación)

Fórmula	Experimento No.
	Ejemplo 43

Parte experimental

- 5 Los compuestos representativos de la invención pueden ser sintetizados de acuerdo con los siguientes procedimientos:

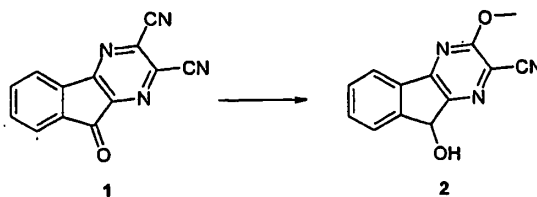
Síntesis de 9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (1):



- 10 A una solución de ninhidrina (18.58 g, 104.3 mmol) en H₂O/EtOH/AcOH (130:195:9.1; 167 ml) se le añadió una solución de diaminomaleodinitrilo (11.27 g, 104.3 mmol) en H₂O/EtOH/AcOH (130:195:9.1; 167 ml) y se agitó la mezcla a 60°C. Después de 3 horas, el precipitado fue recogido por filtración, lavado con EtOH (100 ml) y secado al vacío, produciendo 1 (23.64 g, 98%) como un sólido de color amarillo-marrón.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, 1H). 7.98 (d, 1H). 7.87 (dd, 1 H), 7.76 (dd, 1 H). ESI⁺MS: calculado para C₁₃H₄N₄O: 232.20; encontrado: 233.0 (MH⁺).

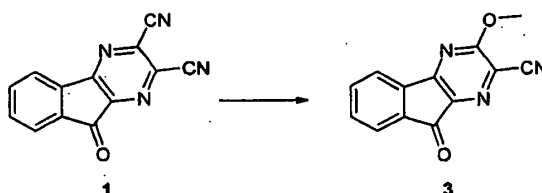
Síntesis de 9-hidroxi-3-metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (2):



- 15 A una suspensión de 1 (150 mg, 0.646 mmol) en MeOH (6.5 ml), enfriada a 0°C, se le añadió NaBH₄ (24 mg, 0.646 mmol). Después de 30 min, se añadió agua (5 ml), se evaporó el MeOH y se extrajo el residuo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se añadió EtOH y el precipitado fue recogido por filtración produciendo 2 (82 mg, 53%) como un sólido de color blanco.

- 20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.93 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.17 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para C₁₃H₉N₃O₂: 239.24; encontrado: 240.1 (MH⁺).

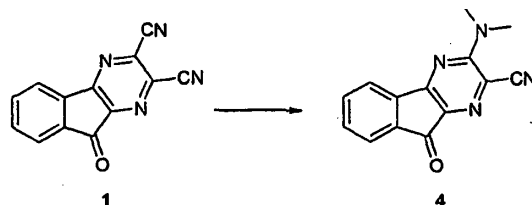
Síntesis de 3-metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (3):



A una suspensión de **1** (1.10 g, 4.7 mmol) en MeOH (47 ml) se le añadió sodio (110 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró el precipitado, se lo lavó con EtOH y secó al vacío, produciendo **3** (1.03 g, 93%) como un sólido de color amarillo verdoso.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.92 (d, 1 H), 7.83 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 4.25 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$: 237.22; encontrado: 238.0 (MH^+).

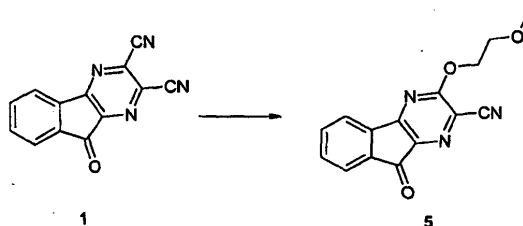
Síntesis de 3-dimetilamino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (**4**):



- 10 A una solución de **1** (53 mg, 0.228 mmol) en THF (2 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en THF, 1.1 ml, 2.28 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se evaporó el solvente produciendo **4** (56 mg, 98%) como un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.85 (d, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 3.47 (s, 6H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$: 250.26; encontrado: 251.1 (MH^+).

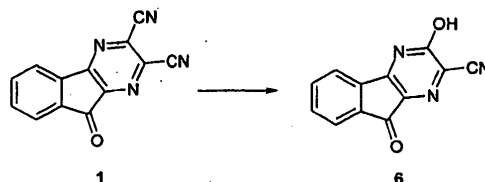
Síntesis de 3-(2-metoxi-etoxi)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (**5**):



- 15 Se calentó una suspensión de **1** (59 mg, 0.254 mmol) en metoxietanol (2.5 ml) por medio de un MW (150°C, 30 min) en un tubo sellado. Se filtró la suspensión resultante y se recolectó el sólido, se lo lavó con EtOH y secó al vacío, produciendo **5** (50 mg, 70%) como un sólido de color verde.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.90 (d, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.71 (dd, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.36 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: 281.27; encontrado: 282.0 (MH^+).

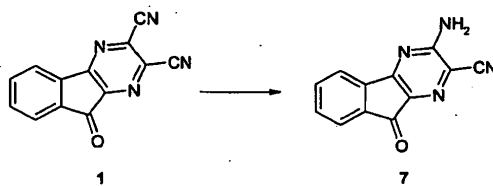
- 20 Síntesis de 3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (**6**):



Se agitó una suspensión de **1** (5.66 g, 24.3 mmol) en NaOH acuoso (2% p/v, 81 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aciduló la mezcla con HCl 3 N a pH 1, el precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado al vacío, produciendo **6** (4.88 g, 90%) como un sólido de color marrón claro.

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.89 (d, 1H), 7.79 - 7.62 (m, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$: 223.19; encontrado: 224.0 (MH^+).

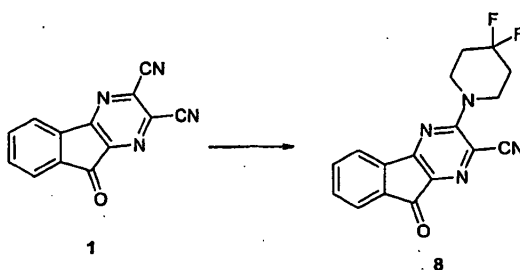
Síntesis de 3-amino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (**7**):



Se agitó una mezcla de **1** (201 mg, 0.86 mmol), acetato de amonio (331 mg, 4.3 mmol) y Na_2SO_4 (200 mg) en THF (2.9 ml) a 70°C en un tubo sellado durante 18 horas. Se evaporó el solvente, se añadió agua (5 ml) y se filtró el precipitado, se lo lavó con agua y secó al vacío, produciendo **7** (171 mg, 90%), como un sólido de color verde.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 8.45 (bs, 2H), 7.78 - 7.63 (m, 4H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$: 222.21; encontrado: 223.1 (MH^+).

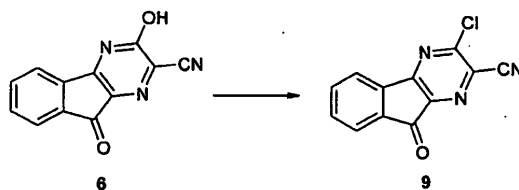
Síntesis de 3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]-pirazina-2-carbonitrilo (8):



- 10 Se disolvió clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (249 mg, 1.58 mmol) en NaOH 1 N (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó. Se disolvió el residuo en THF (2 ml) y se añadió esta solución a una solución de **1** (185 mg, 0.79 mmol) en THF (2 ml); se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporó el solvente, se lavó el sólido crudo con EtOH y secó al vacío, produciendo **8** (245 mg, 95%) como un sólido de color amarillo - marrón.

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 7.89 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 4.13 (m, 4H), 2.22 (m, 4H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: 326.31; encontrado: 327.1 (MH^+).

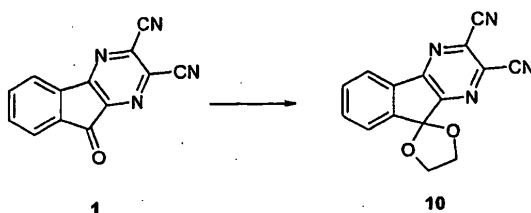
Síntesis de 3-cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (9):



- 20 Se calentó una suspensión de **6** (671 mg, 3.0 mmol) en POCl_3 (8.4 ml) bajo agitación a 100°C durante 17 h. Se evaporó el exceso de POCl_3 a presión reducida y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea sobre sílice (CH_2Cl_2), produciendo **9** (320 mg, 44%) como un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 8.02 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$: 241.64; encontrado: 241.9 (MH^+).

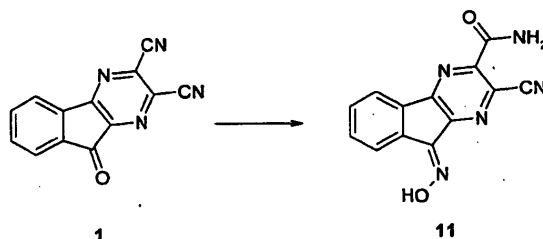
Síntesis de 9-(1',3'-dioxolan-2'-il)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (10):



A una suspensión de **1** (5.09 g, 21.9 mmol) en tolueno (146 ml) se le añadieron etilén glicol (2.4 ml, 43.8 mmol) y PTSA (6.25 g, 32.8 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla en un aparato de Dean-Stark durante 28 horas, luego, se evaporó el solvente. Se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea sobre sílice (CH_2Cl_2), produciendo **10** (3.87 g, 64%) como un sólido de color amarillo claro.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 8.03 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 4.47 (s, 4H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$: 276.26; encontrado: 277.3 (MH^+).

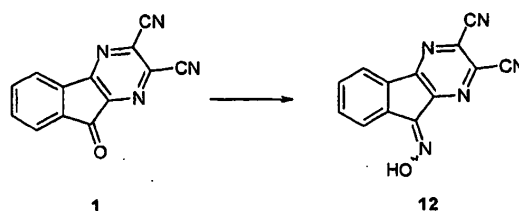
Síntesis de la amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico (11):



- 10 A una solución de **1** (500 mg, 2.1 mmol) en CH_3CN (20 ml) se le añadió hidroxilamina (50% en peso en agua, 0.25 ml, 4.2 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 2.5 horas, luego se recogió el precipitado formado por filtración y se secó al vacío, produciendo **11** (355 mg, 62%) como un sólido de color rojo - marrón.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 10.96 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 6.32 (bs, 2H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$: 265.23; encontrado: 265.9 (MH^+)

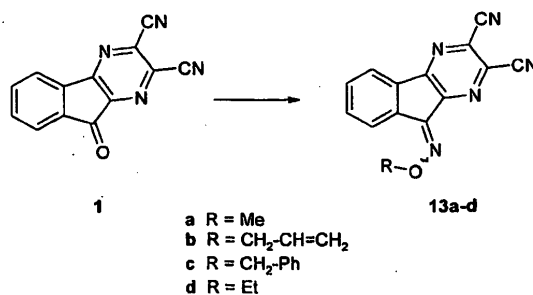
Síntesis de 9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (12):



- 15 A una suspensión de **1** (150 mg, 0.646 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (134 mg, 1.94 mmol) a 0°C . Se añadieron tamices moleculares y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró el residuo insoluble, se evaporó el solvente y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea sobre sílice (alcohol de petróleo/EtOAc 9:1), produciendo **12** (55 mg, 35%) como un sólido de color amarillo en una proporción diastereoisomérica de 9:1.

20 RMN de ^1H para el producto principal (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): producto principal: δ 14.28 (bs, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$: 247.22; encontrado: 247.9 (MH^+).

Procedimiento general A: síntesis de alquiloxiiminas



- 25 A una suspensión de **1** (620 mg, 2.67 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió una solución de clorhidrato de O-alquilhidroxilamina (8.31 mmol) en piridina (15 ml) gota a gota a 0°C . Se añadieron tamices moleculares y se agitó la

mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró el residuo insoluble, se evaporó el solvente y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea sobre sílice (alcohol de petróleo/EtOAc 9:1).

Síntesis de 9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13a):

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general A con un rendimiento del 35% como un sólido de color amarillo en una proporción diastereoisomérica de 3:1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (mezcla de diastereoisómeros sin-anti): producto principal: δ 8.09 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H); 4.34 (s, 3H). Producto en menor cantidad: δ 8.38 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H); 4.39 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$: 261.24; encontrado: 262.1 (MH^+).

9-(Aliloxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13b).

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento general A con un rendimiento del 15% como un sólido de color amarillo en una proporción diastereoisomérica de 1:1. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) (mezcla de diastereoisómeros sin-anti): δ 8.43 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 6.20 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.13 (ddd, 2H), y 8.12 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.08 (ddd, 2H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$: 287.28; encontrado: 288.2 (MH^+).

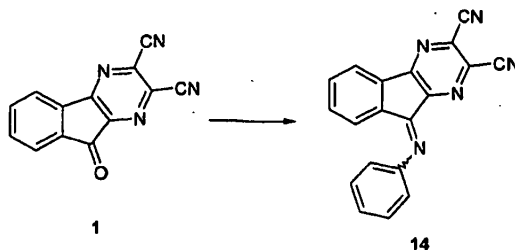
- 15 9-Benciloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13c).

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento general A con un rendimiento del 32% como un sólido de color amarillo en una proporción diastereoisomérica de 2:1. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) (mezcla de diastereoisómeros sin-anti): δ 8.42 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 5.67 (s, 2H) y 8.11 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 5.63 (s, 2H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$: 337.34; encontrado: 338.2 (MH^+).

9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (13d).

- 25 Preparado de acuerdo con el procedimiento general A con un rendimiento del 28% como un sólido de color amarillo en una proporción diastereoisomérica de 7:3. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) (mezcla de diastereoisómeros sin-anti): δ 8.44 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.65 (q, 2H), 1.48 (t, 3H) y 8.12 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 4.61 (q, 2H), 1.44 (t, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$: 275.27; encontrado: 276.2 (MH^+).

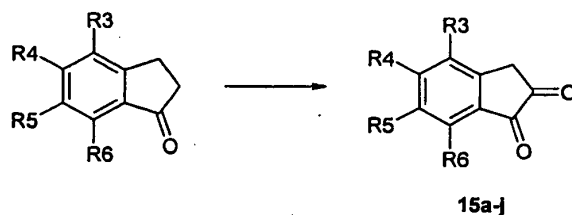
Síntesis de 9-[Fenilimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (14):



- 30 A una suspensión de **1** (118 mg, 0.51 mmol) y tamices moleculares en tolueno (3 ml) se le añadió anilina (0.037 ml, 0.41 mmol). Se calentó la mezcla por medio de un MW (150°C, 10 min), luego se evaporó el solvente y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea sobre sílice (alcohol de petróleo/EtOAc 9:1), produciendo **14** (93 mg, 60%) como un sólido de color rojo en una proporción diastereoisomérica 7:3.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 7.05 (d, 2H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{N}_5$: 307.32; encontrado: 308.0 (MH^+).

Procedimiento general B: síntesis de 1,2-indandiones



- a** R5 = OMe, R3 = R4= R6 = H
b R4 = R5 = OMe, R3 = R6 = H
c R3 = Me, R4 = R5= R6 = H
d R3 = R4 = OMe, R5 = R6 = H
e R5 = Me, R3 = R4= R6 = H
f R3 = R6 = OMe, R4 = R5 = H
g R4 = Cl, R3 = R5= R6 = H
h R4 = F, R3 = R5= R6 = H
i R4 = OMe, R3 = R5= R6 = H
j R4 = OH, R3 = R5= R6 = H

- 5 A una suspensión de 1-indanona sustituida (5 mmol) en MeOH (12 ml) calentada a 40°C se le añadieron nitrito de isopentilo (0.73 ml, 5.5 mmol) y HCl al 37% (0.5 ml). Después de 1 hora a 40°C se recogió el precipitado formado por filtración, se lavó con MeOH y se secó al vacío. Se suspendió el sólido obtenido en CH₂O (acuoso al 36%, 1.6 ml) y HCl al 37% (3.2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo la suspensión con CH₂Cl₂ (3315 ml). Se secaron las fases orgánicas recolectadas sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional.
- 6-Metoxi-indano-1,2-diona (15a).
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento general B con un rendimiento del 60% como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₁₀H₈O₃: 176.17; encontrado: 177.0 (MH⁺).
- 5,6-Dimetoxi-indano-1,2-diona (15b).
- Preparado de acuerdo con el procedimiento general B con un rendimiento del 95% como un sólido de color marrón claro. ESI⁺MS: calculado para C₁₁H₁₀O₄: 206.20; encontrado: 207.0 (MH⁺).
- 4-Metil-indano-1,2-diona (15c).
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general B en 60% yield como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₁₀H₈O₂: 160.17; encontrado: 161.0 (MH⁺).
- 4,5-Dimetoxi-indano-1,2-dione (15d).
- Preparado de acuerdo con el procedimiento general B con un rendimiento del 94% como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₁₁H₁₀O₄: 206.20; encontrado: 207.0 (MH⁺).
- 20 6-Metil-indano-1,2-diona (15e).
- Preparado de acuerdo con el procedimiento general B con un rendimiento del 61% como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₁₀H₈O₂: 160.17; encontrado: 161.0 (MH⁺).
- 4,7-Dimetoxi-indano-1,2-diona (15f).
- 25 Preparado de acuerdo con el procedimiento general B con un rendimiento del 52% como un sólido de color marrón claro. ESI⁺MS: calculado para C₁₁H₁₀O₄: 206.20; encontrado: 207.0 (MH⁺).
- 5-Cloro-indano-1,2-diona (15g).
- Preparado de acuerdo con el procedimiento general B con un rendimiento del 57% como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₉H₅ClO₂: 180.59; encontrado: 181.0 (MH⁺).
- 5-Fluoro-indano-1,2-diona (15h).
- 30 Preparado de acuerdo con el procedimiento general B con un rendimiento del 63% como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₉H₅FO₂: 164.14; encontrado: 165.0 (MH⁺).

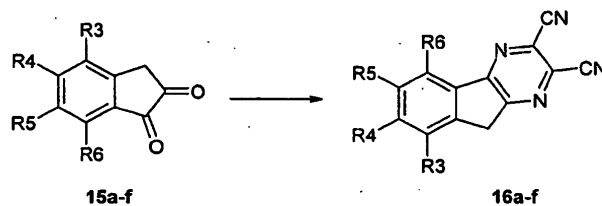
5-Metoxi-indano-1,2-diona (15i).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general B con un rendimiento del 70% como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₁₀H₈O₃: 176.17; encontrado: 177.1 (MH⁺).

5-Hidroxi-indano-1,2-diona (15j).

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general B con un rendimiento del 64% como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₉H₆O₃: 162.15; encontrado: 163.0 (MH⁺).

Procedimiento general C: formación del anillo de pirazina



- a** R5 = OMe, R3 = R4= R6 = H
b R4 = R5 = OMe, R3 = R6 = H
c R3 = Me, R4 = R5= R6 = H
d R3 = R4 = OMe, R5 = R6 = H
e R5 = Me, R3 = R4= R6 = H
f R3 = R6 = OMe, R4= R5 = H

- 10 A una suspensión de **15** (3 mmol) en iPrOH (15 ml) se le añadió una suspensión de diaminomaleodinitrilo (324 mg, 3 mmol) en iPrOH (15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, luego, el precipitado fue recogido por filtración, lavado con EtOH y secado al vacío.

6-Metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (16a).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general C con un rendimiento del 65% como un sólido de color marrón. ESI⁺MS: calculado para C₁₄H₈N₄O: 248.25; encontrado: 249.0 (MH⁺).

- 15 6,7-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (16b).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general C con un rendimiento del 91% como un sólido de color marrón claro. ESI⁺MS: calculado para C₁₅H₁₀N₄O₂: 278.27; encontrado: 279.0 (MH⁺).

8-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (16c).

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento general C con un rendimiento del 60% como un sólido de color marrón claro. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.50 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para C₁₄H₈N₄: 232.25; encontrado: 233.0 (MH⁺).

7,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (16d).

- 25 Preparado de acuerdo con el procedimiento general C con un rendimiento del 72% como un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.10 (s, 2H); 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para C₁₅H₁₀N₄O₂: 278.27; encontrado: 279.2 (MH⁺).

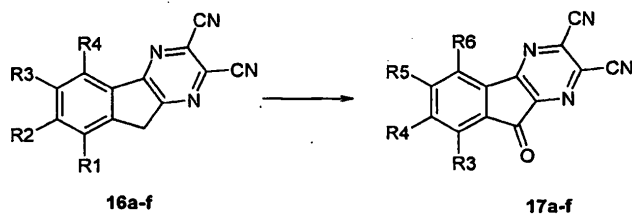
6-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (16e).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general C con un rendimiento del 48% como un sólido de color marrón claro. ESI⁺MS: calculado para C₁₄H₈N₄: 232.25; encontrado: 233.0 (MH⁺).

5,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (16f).

- 30 Preparado de acuerdo con el procedimiento general C con un rendimiento del 45% como un sólido de color marrón claro. ESI⁺MS: calculado para C₁₅H₁₀N₄O₂: 278.27; encontrado: 278.9 (MH⁺).

Procedimiento general D: oxidación del grupo metilénico



- a** R5 = OMe, R3 = R4 = R6 = H
b R4 = R5 = OMe, R3 = R6 = H
c R3 = Me, R4 = R5 = R6 = H
d R3 = R4 = OMe, R5 = R6 = H
e R5 = Me, R3 = R4 = R6 = H
f R3 = R6 = OMe, R4 = R5 = H

5 A una suspensión de 16 (0.8 mmol) en AcOH (1.6 ml) se le añade una suspensión de $K_2Cr_2O_7$ (434 mg, 1.44 mmol) en AcOH (0.8 ml) y agua (0.2 ml). Se calentó lentamente la mezcla hasta $100^\circ C$ y se la agitó vigorosamente a esta temperatura durante 1 hora. Se vertió la suspensión caliente en agua (10 ml) y se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

6-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17a).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general D con un rendimiento del 70% como un sólido de color marrón claro. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.04 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $C_{14}H_6N_4O_2$: 262.23; encontrado: 263.0 (MH^+).

10 6,7-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17b).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general D con un rendimiento del 37% como un sólido de color rojo. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.03 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $C_{15}H_8N_4O_3$: 292.26; encontrado: 293.0 (MH^+).

8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17c).

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general D con un rendimiento del 91% como un sólido de color amarillo. RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$ 368 K): δ 7.90 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H); 2.69 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $C_{14}H_6N_4O$: 246.23; encontrado: 247.0 (MH^+).

7,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17d).

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento general D con un rendimiento del 71% como un sólido de color rojo. RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$ 368K): δ 7.74 (d, 1H), 7.49 (bd, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $C_{15}H_8N_4O_3$: 292.26; encontrado: 293.0 (MH^+).

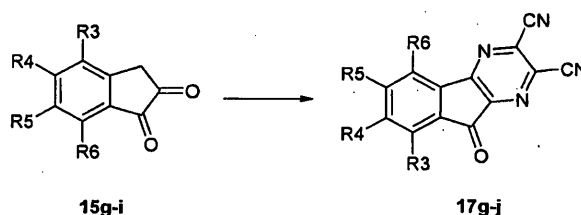
6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17e).

25 Preparado de acuerdo con el procedimiento general D con un rendimiento del 73% como un sólido de color amarillo. RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.95 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 2.52 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $C_{14}H_6N_4O$: 246.23; encontrado: 247.0 (MH^+).

5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17f).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general D con un rendimiento del 68% como un sólido de color marrón. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $C_{15}H_8N_4O_3$ 292.26; encontrado: 293.0 (MH^+).

30 *Procedimiento general E: formación y oxidación del anillo de pirazina en un solo recipiente*



g R4 = Cl, R3 = R5 = R6 = H
 h R4 = F, R3 = R5 = R6 = H
 i R4 = OMe, R3 = R5 = R6 = H
 j R4 = OH, R3 = R5 = R6 = H

A una suspensión de **15** (3 mmol) en iPrOH (15 ml) se le añadió una suspensión de diaminomaleodinitrilo (324 mg, 3 mmol) en iPrOH (15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas luego durante 48 horas a 80°C. Se recogió el precipitado por filtración, se lo lavó con EtOH y secó al vacío.

5 7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17g).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general E con un rendimiento del 40% como un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 8.13 (d, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.97 (bd, 1H). ESI⁺MS: calculado para C₁₃H₃ClN₄O: 266.65; encontrado: 266.9 (MH⁺).

7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17h).

10 Preparado de acuerdo con el procedimiento general E con un rendimiento del 55% como un sólido de color rosado. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 1H). ESI⁺MS: calculado para C₁₃H₃FN₄O: 250.19; encontrado: 251.0 (MH⁺).

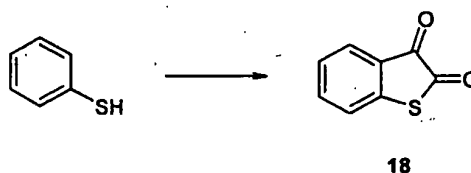
7-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17i).

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general E con un rendimiento del 23% como un sólido de color marrón claro. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.03 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para C₁₄H₆N₄O₂: 262.23; encontrado: 263.0 (MH⁺).

7-Hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (17j).

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento general E con un rendimiento del 35% como un sólido de color anaranjado. El producto no fue purificado por precipitación pero, después de evaporación del solvente, por medio de cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 11.66 (bs, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H). ESI⁺MS: calculado para C₁₃H₄N₄O₂: 248.20; encontrado: 249.0 (MH⁺).

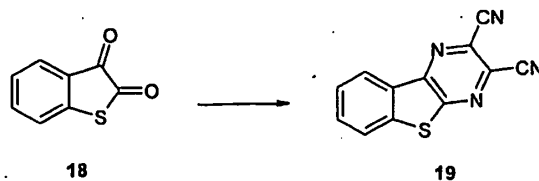
Síntesis de benzo[b]tiofeno-2,3-diona (18):



25 A una solución de bencenotiol (1 ml, 9.7 mmol) en Et₂O (30 ml) a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (0.94 ml, 10.7 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1.5 horas, luego, se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el crudo en CH₂Cl₂ (40 ml) y se añadió una solución de AlCl₃ (4.75 g, 35 mmol) en CH₂Cl₂ (32 ml) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, luego, se añadieron hielo y HCl 1 M hasta que se obtuvo una mezcla clara. Después de 1 hora, se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas recolectadas sobre Na₂SO₄, se secó y evaporó, produciendo **18** (1.2 g, 78%) como un sólido de color anaranjado que fue utilizado sin purificación adicional.

ESI⁺MS: calculado para C₈H₄O₂S: 164.18; encontrado: 165.1 (MH⁺).

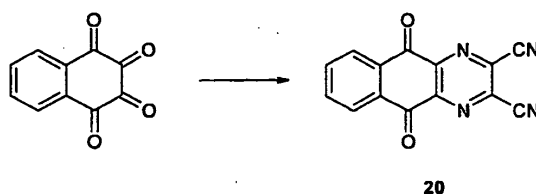
Síntesis de benzo[4,5]tieno[2,3-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (19):



- 5 Se añadieron 18 (300 mg, 1.83 mmol) y diaminomaleodinitrilo (198 mg, 1.83 mmol) a agua en ebullición (10 ml). Se sometió la mezcla a reflujo durante 1 h luego se filtró el crudo precipitado, se lo suspendió en MeOH y se lo sometió a reflujo durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró el sólido y secó al vacío, produciendo 19 (216 mg, 50%) como un polvo de color marrón.

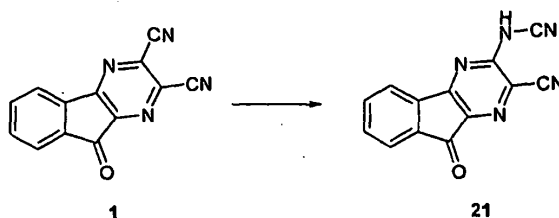
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 8.58 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H). ESI $^+$ MS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{N}_4\text{S}$: 236.26; encontrado: 237.1 (MH^+).

Síntesis de 5,10-dioxo-5,10-dihidro-benzo[g]quinoxalina-2,3-dicarbonitrilo (20):



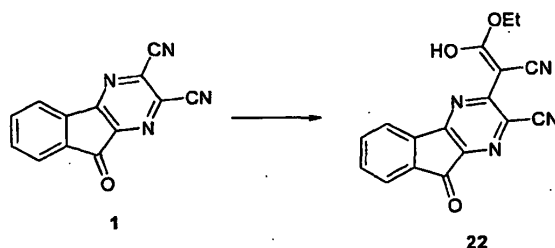
- 10 Una suspensión de 1,2,3,4-tetraoxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina dihidratada (214 mg, 0.95 mmol) y diaminomaleodinitrilo (102 mg, 0.95 mmol) en EtOH (9.5 ml) y una cantidad catalítica de AcOH, fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con EtOH y secó al vacío, obteniendo **20** (65 mg, 35%) como un sólido de color marrón claro. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 9.16 (m, 2H), 8.24 (m, 2H).

- 15 *Síntesis de 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-il-cianamida (21):*



- 20 Bajo atmósfera inerte, se disolvió cianamida (44 mg, 1.037 mmol) en DMF seca (1 ml) y se añadió NaH (21 mg, 0.519 mmol) en una porción. Después de 20 min, se añadió gota a gota una solución de **1** (96 mg, 0.415 mmol) en DMF seca (2 ml). Después de 1 h se evaporó el solvente y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:2) produciendo **21** (84 mg, 82%) como un sólido de color anaranjado. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.85 (ddd, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.67 (ddd, 1H). ESI $^+$ MS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$: 247.22; encontrado: 248.1 (MH^+).

Síntesis de 3-(1-ciano-2-etoxi-2-hidroxi-vinil)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (22):

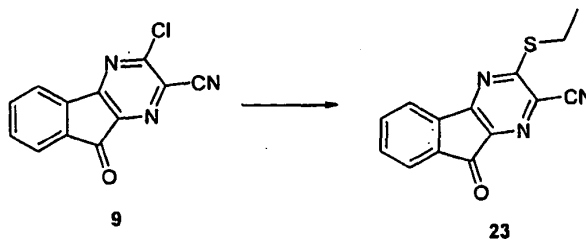


25

- 5 Se disolvió etilcianoacetato (110 mg, 0.970 mmol), bajo atmósfera inerte, en DMF seca (1 ml) y se añadió NaH (39 mg, 0.970 mmol) en una porción. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de **1** (150 mg, 0.646 mmol) en DMF seca (2 ml). Después de 15 min se añadió MeOH y se agitó la solución durante 10 min. Se evaporaron los solventes y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (EtOAc:MeOH 9:1) produciendo **22** como un sólido e color rojo oscuro (200 mg, 97%).

RMN de ^1H . (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.78 - 7.55 (m, 4H), 4.11 (q, 2H), 1.22 (t, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$: 318.29; encontrado: 319.2 (MH^+).

Síntesis de 3-etilsulfanil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (**23**):

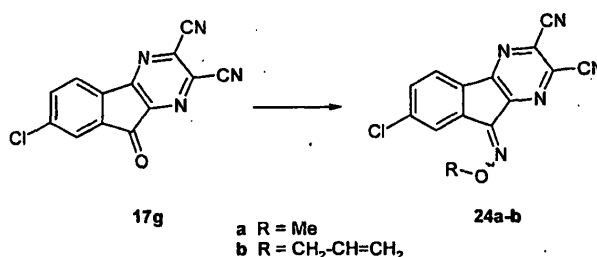


- 10 A una mezcla de etanotiol (62 ml, 0.84 mmol) y NaOH 1 N (0.5 ml, 0.5 mmol) en THF (2.1 ml) se le añadió **9** (101 mg, 0.42 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min luego se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en H_2O (4 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 4 ml). Se secaron las fases orgánicas recolectadas sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó. Se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (CH_2Cl_2) produciendo **23** (98 mg, 87%) como un sólido de color anaranjado.

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 3.44 (q, 2H), 1.51 (t, 3H).

ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$: 267.31; encontrado: 268.1 (MH^+).

Procedimiento general F: síntesis de alquiloxiiminas



- 20 A una suspensión de **17g** (151 mg, 0.56 mmol) en piridina (5.6 ml) se le añadieron clorhidrato de O-alkil-hidroxilamina (1.68 mmol) y tamices moleculares y se agitó la mezcla a 60°C durante 1.5 h. Se filtró el residuo insoluble, se evaporó el solvente y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea sobre sílice (alcohol de petróleo/ CH_2Cl_2 1:1).

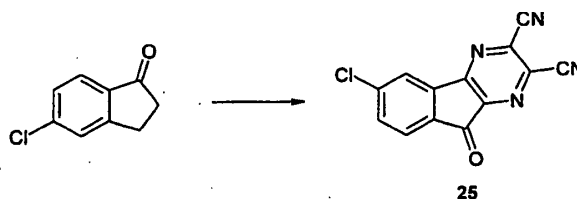
7-Cloro-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (**24a**)

- 25 Preparado de acuerdo con el procedimiento general F con un rendimiento del 65% como un sólido de color marrón claro en una proporción diastereoisomérica de 1:1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (mezcla de diastereoisómeros sin-anti): δ 8.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 4.43 (s, 3H) y 7.94 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 4.36 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}$: 295.69; encontrado: 296.0 (MH^+).

9-Aliloxiimino-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (**24b**)

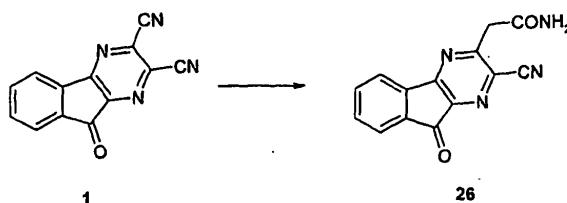
- 30 Preparado de acuerdo con el procedimiento general F con un rendimiento del 56% como un sólido de color marrón claro en una proporción diastereoisomérica de 1:1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (mezcla de diastereoisómeros sin-anti): δ 8.41 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.22 - 6.03 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.15 (m, 2H) y 7.97 (d, 1H); 7.94 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.22 - 6.03 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.05 (m, 2H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}$: 321.73; encontrado: 322.1 (MH^+).

6-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (25):



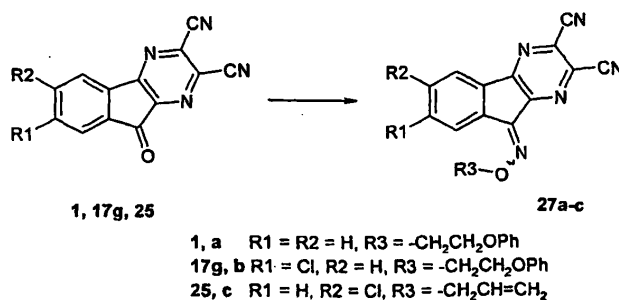
Se agitó durante la noche una mezcla de 5-cloro-1-indanona (1.05 g, 6.28 mmol) y N-bromosuccinimida (2.23 g, 12.56 mmol) en DMSO (25 ml) a 40°C y 5 h a 80°C al vacío. Se añadió agua (125 ml) y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (25 ml). Se saturó la fase acuosa con salmuera y NaCl sólido y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 80 ml). Se secaron las fases orgánicas recolectadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente. Se disolvió el crudo en EtOH (63 ml), se añadieron diaminomaleonitrilo (678 mg, 6.28 mmol) y una cantidad catalítica de AcOH y se agitó la mezcla a 80°C durante 45 min. Se recolectó el precipitado por filtración y se lo lavó con EtOH (464 mg). Se evaporó la solución filtrada y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea.

10 Síntesis de 2-(2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-il)-acetamida (26):



El procedimiento para la preparación del material de partida 1 fue descrito en una sección experimental anterior. Se disolvió *tert*-Butil cianoacetato (292 mg, 2.07 mmol), bajo una atmósfera inerte, en DMF seca (4 ml) y se añadió en porciones NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 90 mg, 2.24 mmol). Después de 15 min, se añadió gota a gota una solución de 1 (400 mg, 1.72 mmol) en DMF seca (3 ml). Después de 16 h se añadió MeOH, se evaporaron los solventes y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (EtOAc:MeOH 9:1) produciendo éster *tert*-butílico del ácido ciano-(2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-il)-acético como un sólido de color rojo oscuro. Se agitó una solución del producto intermedio en dioxano/H₂O/TFA (5:1:1, 7 ml) a 50°C durante 4 h. Se recolectó el precipitado por filtración y cristalizó a partir de CH₃CN, produciendo 26 (172 mg, 38% en 2 etapas) como un sólido de color rosado. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO d₆): δ 8.22 (bs, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.93 (bs, 1), 7.85 (dd, 1H), 7.84 (ddd, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 4.75 (s, 2H). ESI⁺MS: calculado para C₁₄H₈N₄O₂: 264.25; encontrado: 265.1 (MH⁺).

Procedimiento general G: síntesis de O-alquiloximas



A una suspensión de 1, 17g, 25 (0.72 mmol) en piridina (7 ml) se le añadieron clorhidrato de O-alquil-hidroxilamina (2.16 mmol) y tamices moleculares y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 h. Se filtró el residuo insoluble, se evaporó el solvente y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (éter de petróleo/CH₂Cl₂ 1:1).

9-(2-Fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (27a).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general D con un rendimiento del 46% como un sólido de color amarillo en una proporción diastereoisomérica de 1:1. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO d₆) (mezcla de diastereoisómeros *syn*-*anti*): δ 8.11 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 4.46 (m, 2H) y

8.40 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.46 (m, 2H). ESI⁺MS: calculado para C₂₁H₁₃ClN₅O₂: 367.37; encontrado: 368.1 (MH⁺).

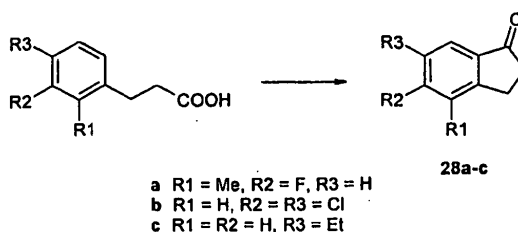
7-Cloro-9-(2-fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (27b).

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general D con un rendimiento del 75% como un sólido de color amarillo en una proporción diastereoisomérica de 6:4. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (mezcla de diastereoisómeros sin-anti): δ 8.00 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.95 (m, 3H), 4.94 (m, 2H), 4.45 (m, 2H) y 8.46 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.95 (m, 3H), 5.02 (m, 2H), 4.46 (m, 2H). ESI⁺MS: calculado para C₂₁H₁₂ClN₅O₂: 401.82; encontrado: 402.0 (MH⁺).

9-Aliloxiimino-6-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (27c).

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento general D con un rendimiento del 87% como un sólido de color amarillo claro en una proporción diastereoisomérica de 6:4. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (mezcla de diastereoisómeros sin-anti): δ 8.34 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.11 (m, 2H) y 8.01 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.03 (m, 2H). ESI⁺MS: calculado para C₁₆H₈ClN₅O: 321.73; encontrado: 322.1 (MH⁺).

- 15 Procedimiento general H: síntesis de 1-indanonas sustituidas



5-Fluoro-4-metil-indan-1-ona (28a)

- 20 Se sometió a reflujo una solución de 3-fluoro-2-metil benzaldehído (1.9 g, 14.0 mmol), ácido malónico (2.2 g, 21.0 mmol) y piperidina (138 ml, 1.4 mmol) en piridina (14 ml) durante 16 h. Después de enfriar, se añadió HCl 6 N hasta pH = 1, luego se recolectó el precipitado por filtración y se lo lavó con H₂O.

Se hidrogenó el sólido seco a 30 psi durante 2 h utilizando un aparato de Parr con 10% de Pd/C (0.2 g) como catalizador y MeOH (140 ml) como solvente. Se filtró la suspensión a través de una almohadilla de Celite y se evaporó el solvente a presión reducida.

- 25 A una solución de ácido aril propiónico (2.24 g, 12.3 mmol) en CH₂Cl₂ (61 ml), se le añadieron cloruro de oxalilo (3.2 ml, 36.9 mmol) y una pocas gotas de DMF y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente y se añadió el residuo, disuelto en CH₂Cl₂ (61 ml), a una suspensión de AlCl₃ (4.92 g, 36.9 mmol) en CH₂Cl₂ (61 ml) enfriada a 0°C. Se sometió la mezcla a reflujo durante 16 h y luego se la vertió sobre hielo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas recolectadas sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. Se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (éter de petróleo/EtOAc 7:3) produciendo **28a** (1.85 g, 76% en 3 etapas) como un sólido de color blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.03 (dd, 2H), 3.72 (dd, 2H), 2.27 (d, 3H). ESI⁺MS: calculado para C₁₀H₉FO: 164.18; encontrado: 165.2 (MH⁺).

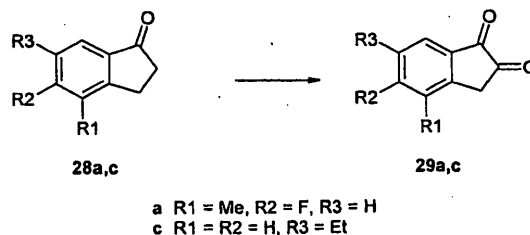
5,6-Dicloro-indan-1-ona (28b)

- 35 Se agitó una mezcla de ácido 3,4-diclorofenil propiónico (1.95 g, 8.9 mmol) y ácido polifosfórico (19 g) a 120°C durante 8 h. Se añadió hielo y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas recolectadas sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. Se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (éter de petróleo/EtOAc 8:2) produciendo la indanona 5,6-disustituída **28b** esperada (143 mg, 8%) como un sólido de color blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (s 1H), 7.60 (bs, 1H), 3.11 (dd, 2H), 3.73 (dd, 2H). ESI⁺MS: calculado para C₉H₆Cl₂O: 201.05; encontrado: 202.1 (MH⁺).

- 40 6-Etil-indan-1-ona (28c).

A una suspensión de ácido polifosfórico (20 g) calentada a 60°C se le añadió en porciones ácido 4-etil-fenil propiónico (1.26 g, 7.1 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 2h y luego se la vertió sobre hielo. Se extrajo la suspensión con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. Se utilizó el producto (1.13 g, 99%) sin purificación adicional. ESI⁺MS: calculado para C₁₁H₁₂O: 160.22; encontrado: 161.1 (MH⁺).

Procedimiento general I: síntesis de 1,2-indandionas sustituidas



- 5 A una suspensión de 1-indanona sustituida (5 mmol) en MeOH (12 ml) calentada a 40°C se le añadieron nitrito de isopentilo (0.73 ml, 5.5 mmol) y HCl al 37% (0.5 ml). Después de 1 h a 40°C se recolectó el precipitado formado por filtración, se lo lavó con MeOH y secó al vacío. Se suspendió el sólido obtenido en CH₂O (acuoso al 36%, 1.6 ml) y HCl al 37% (3.2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo la suspensión con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas recolectadas sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional.

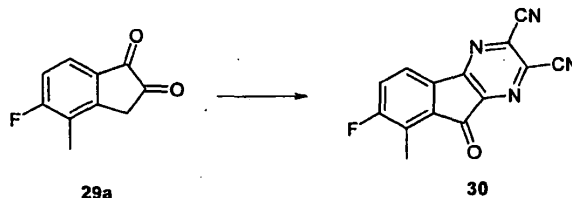
5-Fluoro-4-metil-indano-1,2-diona (29a)

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento general F con un rendimiento del 95% como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₁₀H₇FO₂: 178.16; encontrado: 179.2 (MH⁺).

6-Etil-indano-1,2-diona (29c)

Preparado de acuerdo con el procedimiento general F con un rendimiento del 98% como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para C₁₁H₁₀O₂: 174.20; encontrado: 175.1 (MH⁺).

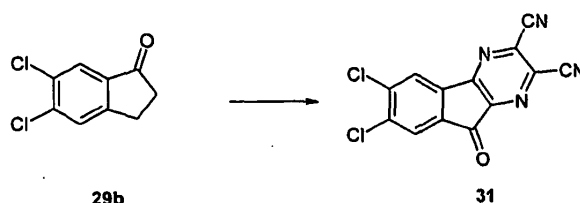
- 15 Síntesis de 7-Fluoro-8-metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (30):



- 20 A una suspensión de **29a** (578 mg, 3.24 mmol) en MeOH (32 ml) se le añadieron diaminomaleodinitrilo (420 mg, 3.89 mmol) y AcOH (1.6 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y luego se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (CH₂Cl₂) produciendo 7-fluoro-8-metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo como un sólido de color marrón claro.

- 25 A una suspensión del producto intermedio (2.94 mmol) en AcOH/H₂O en proporción 95:5 (10 ml) se le añadió en porciones K₂Cr₂O₇ (865 mg, 2.94 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 h. Se vertió la suspensión caliente en agua (50 ml) y se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con agua y secó al vacío. Se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/éter de petróleo 7:3) produciendo **30** (707 mg, 83% en 2 etapas) como un sólido de color anaranjado. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 2.62 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para C₁₄H₅FN₄O: 264.22; encontrado: 265.1 (MH⁺).

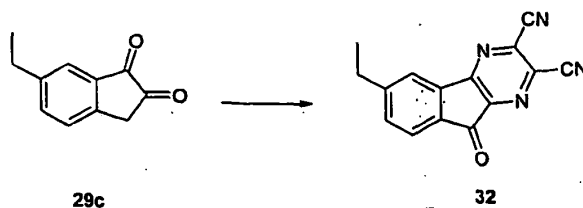
Síntesis de 6,7-dicloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (31):



- 30 Se agitó una mezcla de 29b (161 mg, 0.80 mmol) y N-bromosuccinimida (285 mg, 1.6 mmol) en DMSO (3.2 ml) durante la noche a 40°C y 5 h a 80°C al vacío. Se añadió salmuera (7 ml) y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3 x 5

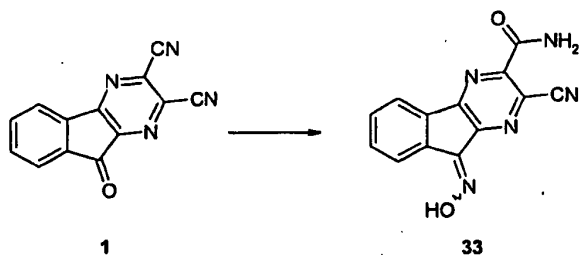
ml). Se secaron las fases orgánicas recolectadas sobre Na_2SO_4 y se evaporó el solvente. Se disolvió el crudo en EtOH (8 ml), se añadieron diaminomaleonitrilo (112 mg, 1.04 mmol) y una cantidad catalítica de AcOH y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 h. Se evaporó el solvente y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 /éter de petróleo 1:1) produciendo **31** (30 mg, 13% en 2 etapas) como un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 301.09; encontrado: 301.2 (MH^+).

Síntesis de 6-etil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (**32**):



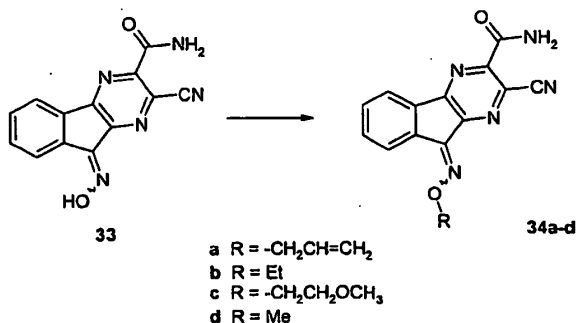
Se agitó una suspensión de **29c** (298 mg, 1.71 mmol) y diaminomaleonitrilo (185 mg, 1.71 mmol) en iPrOH (17 ml) a 80°C durante 20 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (CH_2Cl_2). Se purificó el producto obtenido por medio de HPLC preparativa, obteniendo **32** como un sólido de color amarillo como una mezcla regioisomérica en proporción 7:3 con el análogo de 7-etilo. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): producto principal: δ 7.95 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.67 (bd, 1H), 2.83 (q, 2H), 1.33 (t, 3H); producto menor: δ 7.89 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.56 (bd, 1H), 2.86 (q, 2H), 1.36 (t, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$: 260.26; encontrado: 261.1 (MH^+).

Síntesis de la amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico (**33**):



A una solución de **1** (4.89 g, 21.0 mmol) en CH_3CN (140 ml) se le añadió hidroxilamina (50% en peso en agua, 2.6 ml, 42 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 2.5 h, se recolectó el precipitado formado por filtración y se lo secó al vacío, produciendo **33** (5.41 g, 97%) como un sólido de color marrón claro. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.96 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 6.32 (bs, 2H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$: 265.23; encontrado: 265.9 (MH^+).

Procedimiento general J: síntesis de amida del ácido 9-alquiloimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico



Se agitó una suspensión de **33** (610 mg, 2.3 mmol), Cs_2CO_3 (1.5 g, 4.6 mmol), KI (1.14 g, 6.9 mmol) y bromuro de alquilo (6.9 mmol) en DMF (12 ml) a 50°C durante la noche. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 /MeOH 95:5).

Amida del ácido 9-aliloimino-2-ciano-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico (**34a**).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general G con un rendimiento del 35% como un sólido de color anaranjado en una proporción diastereoisomérica de 55:45. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 8.68 (bs, 2H), 8.00 (d, 1 H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.65 (dd, 1 H), 6.16 - 6.01 (m, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 4.78 (ddd, 2H) y 8.56 (bs, 2H), 7.90 - 7.78 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H), 6.16 - 6.01 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.24 (m, 1 H), 4.75 (ddd, 2H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$: 305.30; encontrado: 306.1 (MH^+).

Amida del ácido 2-ciano-9-etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico (34b).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general G con un rendimiento del 28% como un sólido de color amarillo en una proporción diastereoisomérica de 6:4. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, 1H), 7.77 (d, 1 H), 7.67 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.48 (q, 2H), 1.42 (t, 3H) y 7.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 4.42 (q, 2H), 1.39 (t, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$: 293.29; encontrado: 294.1 (MH^+).

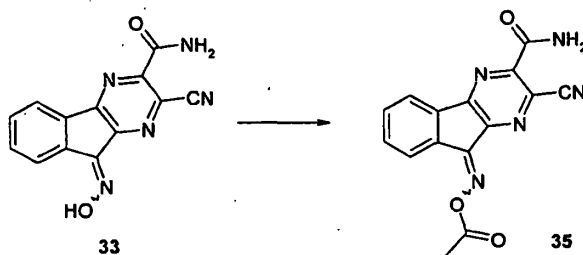
Amida del ácido 2-ciano-9-(2-metoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico (34c)

Preparado de acuerdo con el procedimiento general G con un rendimiento del 48% como un sólido de color marrón claro en una proporción diastereoisomérica de 6:4. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 8.63 (bs, 2H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.31 (s, 3H) y 7.99 (bs, 2H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.30 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$: 323.31; encontrado: 324.1 (MH^+).

Amida del ácido 2-ciano-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico (34d)

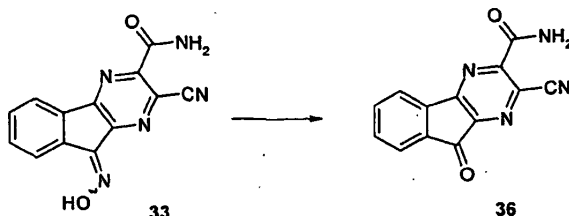
Preparado de acuerdo con el procedimiento general G (se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a temperatura ambiente) con un rendimiento del 25% como un sólido de color anaranjado en una proporción diastereoisomérica de 6:4. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 8.10 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 6.61 (bs, 2H), 3.93 (s, 3H) y 8.01 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 6.37 (bs, 2H); 3.89 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$: 279.26; encontrado: 280.1 (MH^+).

Síntesis de la amida del ácido 2-ciano-9-acetoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico (35)



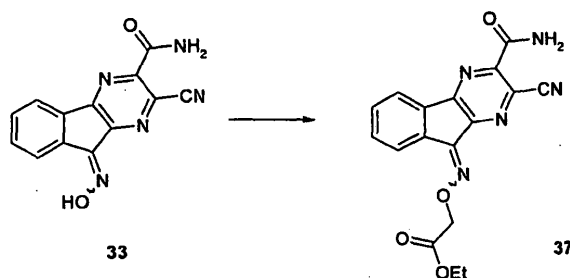
A una solución de **33** (1.0 g, 3.77 mmol) en piridina seca (30 ml) enfriada a 0°C , se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (0.8 ml, 11.3 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (40 ml) y el precipitado fue recogido por filtración. Se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 /acetona/MeOH 8:2:0.5) y se trituró con Et₂O/ CH_2Cl_2 /MeOH, produciendo **35** (251 mg, 21%) como un sólido de color amarillo como un solo isómero. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 8.12 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.77 (ddd, 1H), 7.43 (bs, 2H), 2.27 (s, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$: 307.27; encontrado: 308.1 (MH^+).

Síntesis de la amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico (36):



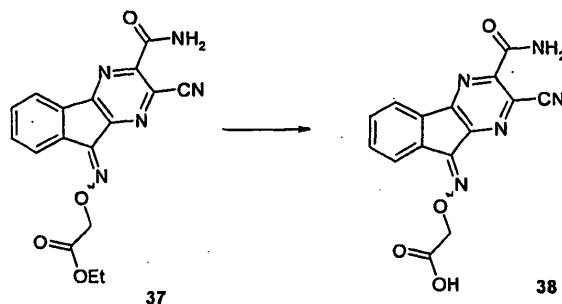
Se agitó una suspensión de **33** (522 mg, 1.97 mmol) y [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (1.69 g, 3.9 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1, 20 ml) durante 24 h a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido por filtración y se lo lavó con CH_3CN . Se disolvió el residuo en DMSO (2 ml) y precipitó por medio de la adición de H_2O . Se filtró el sólido obtenido y secó al vacío, produciendo **36** (286 mg, 58%) como un sólido de color marrón claro. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6): δ 8.65 (bs, 1H), 8.31 (bs, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.77 (ddd, 1H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$: 250.22; encontrado: 251.1 (MH^+).

Síntesis del éster etílico del ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilidenaminooxi)-acético (37):



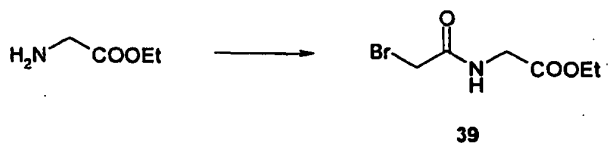
5 A una suspensión de **33** (300 mg, 1.1 mmol) y Cs_2CO_3 (405 mg, 1.2 mmol) en DMF (15 ml), se le añadió gota a gota bromoacetato de etilo (0.14 ml, 1.26 mmol) y se agitó la mezcla a 70°C durante 24 h. Se enfrió la suspensión a temperatura ambiente, se añadió H_2O (30 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (70 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó el solvente volátil a presión reducida. Se añadió una mezcla 1:1 de n-hexano/ $i\text{Pr}_2\text{O}$ y después de 2 h se recolectó el sólido obtenido por filtración. Se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 85:15) produciendo **37** (85 mg, 22%) como un sólido de color verde - marrón. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.78 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 1.25 (t, 3H). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$: 351.32; encontrado: 352.1 (MH^+).

Síntesis del ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilidenaminooxi)-acético (38):



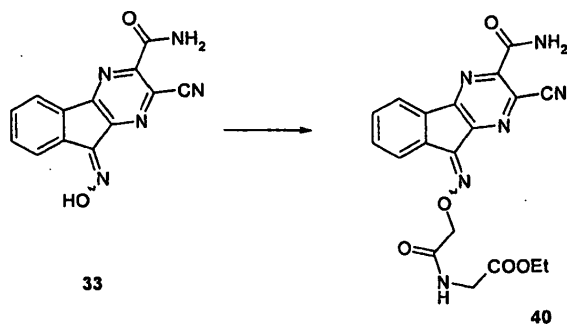
15 A una solución de **37** (70 mg, 0.2 mmol) en THF/ H_2O (1:1, 15 ml) se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (41 mg, 1.0 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 2 h se añadió HCl 2 N hasta un pH = 5. Se removió el solvente a presión reducida y se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 90:10:1) produciendo **38** (41 mg, 63%) como un sólido de color amarillo. ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4$: 323.27; encontrado: 324.3 (MH^+).

Síntesis del éster etílico del ácido (2-bromo-acetilamino)-acético (39):



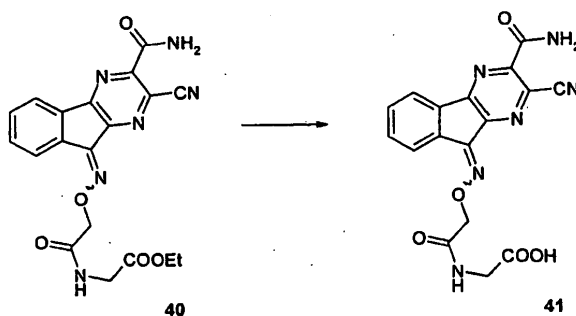
20 A una mezcla del clorhidrato del éster etílico de etil glicina (2.0 g, 14.3 mmol) y K_2CO_3 (2.1 g, 15.2 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) enfriada a $0 - 5^\circ\text{C}$ se le añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (1.36 ml, 15.6 mmol). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente y después de 3 h se añadió H_2O (20 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y H_2O (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el solvente obteniendo **39** como un sólido de color blanco (1.2 g, 40%). ESI⁺MS: calculado para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$: 224.06; encontrado: 224.0 y 226.0 (MH^+).

Síntesis del éster etílico del ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilidenaminooxi)-acetilamino]-acético (40):



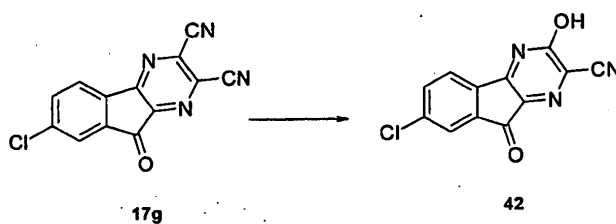
5 A una suspensión de **33** (212 mg, 0.80), Cs₂CO₃ (260 mg, 0.80) en DMF (15 ml), se le añadió en porciones **39** (200 mg, 0.89 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió H₂O (30 ml) y se extrajo la suspensión con CH₂Cl₂ (70 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el crudo por medio de cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) produciendo **40** (56 mg, 17%) como un sólido de color amarillo - marrón. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO d₆): δ 8.78 (m, 2H), 8.12 (bs, 1 H), 8.05 - 7.78 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 4.72 y 4.69 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.92 y 3.90 (s, 2H), 1.19 (t, 3H). ESI⁺MS: calculado para C₁₉H₁₆N₆O₅: 408.38; encontrado: 409.1 (MH⁺).

Síntesis del ácido [2-(3-carbamoi-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazina-9-ilidenaminooxi)-acetilamino]-acético (41):



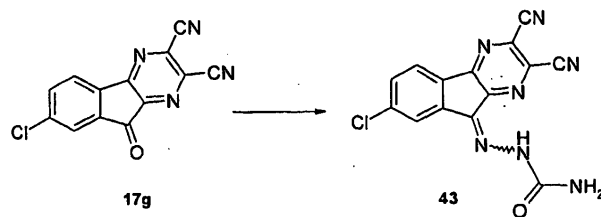
10 A una solución de **40** (60 mg, 0.15 mmol) en THF/H₂O (1:1, 15 ml) se le añadió LiOH·H₂O (30 mg, 0.71 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y después de 2 h se añadió HCl 2 N hasta un pH = 5. Se removió el solvente a presión reducida y se añadió una mezcla en proporción 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (10 ml). Se enfrió la solución a 0°C y el precipitado fue recogido por filtración, produciendo **41** (40 mg, 70%) como un sólido de color verde. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO d₆ + TFA): δ 8.35 (t, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.78 (ddd, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.87 (d, 2H). ESI⁺MS: calculado para C₁₇H₁₂N₆O₅: 380.32; encontrado: 381.4 (MH⁺).

Síntesis de 7-cloro-3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo (42)



20 A una suspensión de 50 mg (0,19mmol) de **17g** y 2,2 mg (5% en moles) de Na₂MoO₄ en 2 ml de DMSO se le añadieron gota a gota 82 ml (0,95mmol) de una solución acuosa de H₂O₂ (35%). El color se tornó rojo, y se agitó la mezcla durante 48 h a temperatura ambiente. Después de la adición de 20 mL de diclorometano, se lavó la solución resultante con agua y salmuera saturada (335 ml). Después del secado, filtración y evaporación, se purificó el producto crudo por medio de cromatografía (DCM/MeOH 8/2) para producir 35 mg (70%) del compuesto **42** como un polvo de color amarillo - anaranjado. RMN de ¹H (d₆-DMSO; 300MHz): δ (ppm) = 7.55 (s, 1H); 7.64 (m, 2H). ESI-MS: calculado para C₁₂H₄ClN₃O₂: 257.64; encontrado: 255.9 (M-H⁺).

Síntesis de 9-[(aminocarbonil)hidrazono]-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo (43)



- 5 Se calentó una mezcla de 600 mg (2,25 mmol) de 17g y 329 mg (2,92mmol) de clorhidrato de semicarbazida en 20 ml acetonitrilo durante 14 h a reflujo. Después de ese tiempo, la TLC indicó la conversión completa del producto de partida. Después de la evaporación del solvente, se recristalizó el producto crudo a partir de etanol acuoso, y se obtuvo el compuesto 43 en forma de cristales ligeramente verdosos (90%). RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 7.40 (sl, 1H); 7.70 (sl, 1H); 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H); 8.17 (d, J = 8 Hz, 1H); 8.89 (s, 1H); 10.95 (s, 1H). ESI $^+$ MS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{ClN}_7\text{O}$: 323.70; encontrado: 324 (MH^+).

Cisteína proteasas representativas

Ensayo de actividad de USP5

- 10 Se diluyó USP5 en amortiguador para USP (Tris HCl 50 mM; EDTA 0.5 mM; DTT 5 mM; Triton X-100 al 0,01%; 0.05 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ de Albúmina de Suero Bovino pH 7.6). Se almacenaron los compuestos patrón (100 mM) a -20°C en DMSO. Se analizaron los compuestos a las siguientes concentraciones finales: 100 μM ; 33.3 μM ; 11.1 μM ; 3.7 μM ; 1.23 μM ; 412 nM; 137 nM; 45.7 nM; 15.2 nM; 5 nM.

- 15 Se llevaron a cabo las reacciones por duplicado en placas de 96 pozos Black LJJ (microplacas HE; Molecular Devices; volumen final de reacción 20 μl). La concentración del sustrato para USP5 era de 400 nM de Ub-AMC (Boston Biochem). La concentración de la enzima (USP5) en ensayos de especificidad era de 300 pM. Se determinaron las concentraciones con el propósito de llevar a cabo los ensayos de especificidad bajo velocidades iniciales con una concentración fija de sustrato. Se incubaron previamente los compuestos con enzimas durante 30 minutos a 25°C . Se iniciaron las reacciones por medio de la adición de sustrato a las placas que contenían las enzimas (+/- compuestos) diluidas en amortiguador del ensayo. Se incubaron las reacciones durante 60 minutos a 37°C . Se detuvieron las reacciones por medio de la adición de ácido acético (concentración final 100 mM). Se llevaron a cabo las lecturas en un Lector de Fluorescencia Pherastar (BMG). Emisión λ 380 nm; Excitación λ = 460 nm. Se analizaron los datos (valores promedio +/- desviación estándar) como el % de control (sin compuesto) y se graficaron como el porcentaje versus el Log de la concentración del compuesto utilizando GraphPad (Prism). Se ajustaron los datos a un modelo sigmoidal (pendiente variable).
- 25

Clonación & purificación de USP7

- Se obtuvo el ADNc que codifica USP7 por medio de amplificación por PCR de ARNm de placenta. Se subclonó el ADNc de USP7 por medio de PCR en un vector de expresión de baculovirus (pFastBac-HT; Invitrogen). Se generó un ADNc que codifica una USP7 mutada por medio de PCR mutagénica. La proteína correspondiente codifica una sustitución de cisteína por alanina en el residuo 223. Se cercioraron las secuencias por secuenciación del marco de lectura abierto completo. Se generaron bácmidos, que codifican USP7 después de la transposición de DH10bac. Se transfirieron los correspondientes bácmidos en células de insectos (Sf9). Se recuperaron los virus del sobrenadante del cultivo y se amplificaron dos veces. Se infectaron las células de insecto (Sf9 o High Five; Invitrogen) durante 72 horas. Se recolectaron los lisados celulares completos y lisaron en amortiguador de lisis (Tris HCl 50 mM pH 7.6; NP40 al 0.75 %; NaCl 500 mM; glicerol al 10%; DTT 1 mM; imidazol 10 mM; Coctel Inhibidor de Proteasa; 20 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ de AEBSF; 10 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ de Aprotinina). Se purificaron por afinidad las proteínas sobre resinas metálicas de afinidad (resina de afinidad Talon Metal; BD Biosciences). Se lavaron exhaustivamente los materiales de enlazamiento en amortiguador de lavado (Fosfato de Sodio 50 mM pH 7.0; NaCl 300 mM; imidazol 10 mM; Triton X-100 al 0.5%; glicerol al 10%) y eluyeron de la resina en amortiguador de lavado que contenía imidazol 250 mM. Se dializaron las proteínas en amortiguador de diálisis (Tris HCl pH 7.6 20 mM; NaCl 200 mM; DTT 1 mM; EDTA 1 mM; Glicerol al 10%). Se analizaron las purificaciones de proteína sobre 4 - 12% de NuPAGE (Invitrogen).
- 30
- 35
- 40

Ensayo de actividad de USP7

- 45 Se diluyó USP7 en amortiguador de USP (Tris HCl 50 mM; EDTA 0.5 mM; DTT 5 mM; Triton X-100 al 0.01 %; 0.05 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ de Albúmina de Suero Bovino pH 7.6). Se almacenaron los compuestos patrón (100 mM) a -20°C en DMSO. Se analizaron los compuestos a las siguientes concentraciones finales: 100 μM ; 33.3 μM ; 11.1 μM ; 3.7 μM ; 1.23 μM ; 412 nM; 137 nM; 45.7 nM; 15.2 nM; 5 nM.

Se llevaron a cabo las reacciones por duplicado en placas de 96 pozos Black LJJ (microplacas HE; Molecular Devices; volumen final de reacción 20 μl). La concentración del sustrato para USP7 era de 400 nM de Ub-AMC (Chem. Biol., 2003, 10, p. 837 - 846) (Boston Biochem). La concentración de la enzima (USP7) en ensayos de

especificidad era de 152 pM. Se determinaron las concentraciones con el propósito de llevar a cabo los ensayos de especificidad bajo velocidades iniciales con una concentración fija de sustrato. Se incubaron previamente los compuestos con enzimas durante 30 minutos a 25°C. Se iniciaron las reacciones por medio de la adición de sustrato a las placas que contenían las enzimas (+/- compuestos) diluidas en amortiguador del ensayo. Se incubaron las reacciones durante 60 minutos a 37°C. Se detuvieron las reacciones por medio de la adición de ácido acético (concentración final 100 mM). Se llevaron a cabo las lecturas en un Lector de Fluorescencia Pherastar (BMG). Emisión λ 380 nm; Excitación λ = 460 nm. Se analizaron los datos (valores promedio +/- desviación estándar) como el % de control (sin compuesto) y se graficaron como el porcentaje versus el Log de la concentración del compuesto utilizando GraphPad (Prism). Se ajustaron los datos a un modelo sigmoidal (pendiente variable).

10 Clonación & purificación de USP8

Se obtuvo el ADNc que codifica USP8 por medio de amplificación por PCR de ARNm de placenta. Se subclonó el ADNc de USP8 por medio de PCR en un vector de expresión de baculovirus (pFastBac-HT; Invitrogen). Se generó un ADNc que codifica una USP7 mutada por medio de PCR mutagénica. La proteína correspondiente codifica una sustitución de cisteína por alanina en el residuo 786. Se cercioraron las secuencias por secuenciación del marco de lectura abierto completo. Se generaron bácmidos, que codifican USP7 después de la transposición de DH10bac. Se transfectaron los correspondientes bácmidos en células de insectos (Sf9). Se recuperaron los virus del sobrenadante del cultivo y se amplificaron dos veces. Se infectaron las células de insecto (Sf9 o High Five; Invitrogen) durante 72 horas. Se recolectaron los lisados celulares completos y lisaron en amortiguador de lisis (Tris HCl 50 mM pH 7.6; NP40 al 0.75 %; NaCl 500 mM; glicerol al 10%; DTT 1 mM; imidazol 10 mM; Coctel Inhibidor de Proteasa; 20 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de AEBSF; 10 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de Aprotinina). Se purificaron por afinidad las proteínas sobre resinas metálicas de afinidad (resina de afinidad Talon Metal; BD Biosciences). Se lavaron exhaustivamente los materiales de enlazamiento en amortiguador de lavado (Fosfato de Sodio 50 mM pH 7.0; NaCl 300 mM; imidazol 10 mM; Triton X-100 al 0.5%; glicerol al 10%) y eluyeron de la resina en amortiguador de lavado que contenía imidazol 250 mM. Se dializaron las proteínas en amortiguador de diálisis (Tris HCl pH 7.6 20 mM; NaCl 200 mM; DTT 1 mM; EDTA 1 mM; Glicerol al 10%). Se analizaron las purificaciones de proteína sobre 4 - 12% de NuPAGE (Invitrogen).

Ensayo de actividad de USP8

Se diluyó USP8 en amortiguador de USP (Tris HCl 50 mM; EDTA 0.5 mM; DTT 5 mM; Triton X-100 al 0.01 %; 0.05 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ de Albúmina de Suero Bovino pH 7.6). Se almacenaron los compuestos patrón (100 mM) a -20°C en DMSO. Se analizaron los compuestos a las siguientes concentraciones finales: 100 μM ; 33.3 μM ; 11.1 μM ; 3.7 μM ; 1.23 μM ; 412 nM; 137 nM; 45.7 nM; 15.2 nM; 5 nM.

Se llevaron a cabo las reacciones por duplicado en placas de 96 pozos Black LjL (microplacas HE; Molecular Devices; volumen final de reacción 20 μl). La concentración del sustrato para USP8 era de 400 nM de Ub-AMC (Boston Biochem). La concentración de la enzima (USP8) en ensayos de especificidad era de 630 pM. Se determinaron las concentraciones con el propósito de llevar a cabo los ensayos de especificidad bajo velocidades iniciales con una concentración fija de sustrato. Se incubaron previamente los compuestos con enzimas durante 30 minutos a 25°C. Se iniciaron las reacciones por medio de la adición de sustrato a las placas que contenían las enzimas (+/- compuestos) diluidas en amortiguador del ensayo. Se incubaron las reacciones durante 60 minutos a 37°C. Se detuvieron las reacciones por medio de la adición de ácido acético (concentración final 100 mM). Se llevaron a cabo las lecturas en un Lector de Fluorescencia Pherastar (BMG). Emisión λ 380 nm; Excitación λ = 460 nm. Se analizaron los datos (valores promedio +/- desviación estándar) como el % de control (sin compuesto) y se graficaron como el porcentaje versus el Log de la concentración del compuesto utilizando GraphPad (Prism). Se ajustaron los datos a un modelo sigmoidal (pendiente variable).

Ensayo de actividad de UCH-L3

Se diluyó Uch-L3 en amortiguador de USP (Tris HCl 50 mM; EDTA 0.5 mM; DTT 5 mM; Triton X-100 al 0.01 %; 0.05 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ de Albúmina de Suero Bovino pH 7.6). Se almacenaron los compuestos patrón (100 mM) a -20°C en DMSO. Se analizaron los compuestos a las siguientes concentraciones finales: 100 μM ; 33.3 μM ; 11.1 μM ; 3.7 μM ; 1.23 μM ; 412 nM; 137 nM; 45.7 nM; 15.2 nM; 5 nM.

Se llevaron a cabo las reacciones por duplicado en placas de 96 pozos Black LjL (microplacas HE; Molecular Devices; volumen final de reacción 20 μl). La concentración del sustrato para Uch-L3 era de 400 nM de Ub-AMC (Boston Biochem). La concentración de la enzima (Uch-L3) en ensayos de especificidad era de 13 pM. Se determinaron las concentraciones con el propósito de llevar a cabo los ensayos de especificidad bajo velocidades iniciales con una concentración fija de sustrato. Se incubaron previamente los compuestos con enzimas durante 30 minutos a 25°C. Se iniciaron las reacciones por medio de la adición de sustrato a las placas que contenían las enzimas (+/- compuestos) diluidas en amortiguador del ensayo. Se incubaron las reacciones durante 60 minutos a 37°C. Se detuvieron las reacciones por medio de la adición de ácido acético (concentración final 100 mM). Se llevaron a cabo las lecturas en un Lector de Fluorescencia Pherastar (BMG). Emisión δ 380 nm; Excitación δ = 460 nm. Se analizaron los datos (valores promedio +/- desviación estándar) como el % de control (sin compuesto) y se

graficaron como el porcentaje versus el Log de la concentración del compuesto utilizando GraphPad (Prism). Se ajustaron los datos a un modelo sigmoidal (pendiente variable).

Ensayo de actividad de Caspasa 3

- 5 Se diluyó Caspasa 3 en amortiguador de Caspasa 3 (Hepes 100 mM pH 7.5; sacarosa al 10%; CHAPS al 0,1%). Se almacenaron los compuestos patrón (100 mM) a -20°C en DMSO. Se analizaron los compuestos a las siguientes concentraciones finales: 100 µM; 33.3 µM; 11.1 µM; 3.7 µM; 1.23 µM; 412 nM; 137 nM; 45.7 nM; 15.2 nM; 5 nM. Se llevaron a cabo las reacciones por duplicado en placas de 96 pozos Black LjL (microplacas HE; Molecular Devices; volumen final de reacción 20 µl). La concentración del sustrato para el ensayo de especificidad de caspasa 3 era de 500 nM (Ac-DEVD-AMC; Promega). La concentración de la enzima (Caspasa 3) en ensayos de especificidad era de 10 3.2 nM. Se determinaron las concentraciones con el propósito de llevar a cabo los ensayos de especificidad bajo velocidades iniciales con una concentración fija de sustrato. Se incubaron previamente los compuestos con enzimas durante 30 minutos a 25°C. Se iniciaron las reacciones por medio de la adición de sustrato a las placas que contenían las enzimas (+/- compuestos) diluidas en amortiguador del ensayo. Se incubaron las reacciones durante 15 60 minutos a 37°C. Se detuvieron las reacciones por medio de la adición de ácido acético (concentración final 100 mM). Se llevaron a cabo las lecturas en un Lector de Fluorescencia Pherastar (BMG). Emisión δ 380 nm; Excitación δ = 460 nm. Se analizaron los datos (valores promedio +/- desviación estándar) como el % de control (sin compuesto) y se graficaron como el porcentaje versus el Log de la concentración del compuesto utilizando GraphPad (Prism). Se ajustaron los datos a un modelo sigmoidal (pendiente variable).

Ensayo de actividad de Catepsina B

- 20 Se diluyó Catepsina B en amortiguador de Catepsina B (Tris HCl 20 mM pH 6.8; EDTA 1 mM; DTT 1 mM). Se almacenaron los compuestos patrón (100 mM) a -20°C en DMSO. Se analizaron los compuestos a las siguientes concentraciones finales: 100 µM; 33.3 µM; 11.1 µM; 3.7 µM; 1.23 µM; 412 nM; 137 nM; 45.7 nM; 15.2 nM; 5 nM. Se llevaron a cabo las reacciones por duplicado en placas de 96 pozos Black LjL (microplacas HE; Molecular Devices; volumen final de reacción 20 µl). La concentración del sustrato para el ensayo de especificidad de catepsina B era de 25 36 mM (z-RR-AMC; Calbiochem). La concentración de la enzima (Catepsina B) en ensayos de especificidad era de 3.6 nM. Se determinaron las concentraciones con el propósito de llevar a cabo los ensayos de especificidad bajo velocidades iniciales con una concentración fija de sustrato. Se incubaron previamente los compuestos con enzimas durante 30 minutos a 25°C. Se iniciaron las reacciones por medio de la adición de sustrato a las placas que contenían las enzimas (+/- compuestos) diluidas en amortiguador del ensayo. Se incubaron las reacciones durante 30 60 minutos a 37°C. Se detuvieron las reacciones por medio de la adición de ácido acético (concentración final 100 mM). Se llevaron a cabo las lecturas en un Lector de Fluorescencia Pherastar (BMG). Emisión δ 380 nm; Excitación δ = 460 nm. Se analizaron los datos (valores promedio +/- desviación estándar) como el % de control (sin compuesto) y se graficaron como el porcentaje versus el Log de la concentración del compuesto utilizando GraphPad (Prism). Se ajustaron los datos a un modelo sigmoidal (pendiente variable).

35 Viabilidad celular y métodos de proliferación

Viabilidad de las células HCT116 y ensayo de proliferación

Las células de cáncer de colon HCT116 fueron obtenidas de la ATCC (American Type Culture Collection), y mantenidas en medio 5A de McCoy que contenía FBS al 10%, glutamina 3 mM y penicilina/estreptomina al 1%. Se incubaron las células a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO₂.

- 40 Se analizó la viabilidad de las células utilizando la técnica MTS en placas de cultivo de 96 pozos (CellTiter 96@ Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay, Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio) es un tetrazolio derivado de MTT que se reduce en células metabólicamente activas dentro de células permeables al formazán soluble. La cantidad de 45 formazán, detectada por su absorbancia a 492 nm es proporcional al número de células vivas metabólicamente activas.

Se sembraron 10³ células HCT116 por pozo. 24 horas después, se cambió el medio y se trataron las células por triplicado con las concentraciones siguientes de cada compuesto: 10 µM - 3.33 µM - 1.11 µM - 370 nM - 123 nM - 41 nM - 14 nM y 5 nM. Se diluyeron los compuestos en 100% de DMSO, cuya concentración final sobre las células se mantuvo en 0.5%.

- 50 Se incubaron las células con los compuestos durante 72 horas, y se analizó luego su viabilidad por medio de la adición de MTS durante 2 horas. Se midió la absorbancia a 492 nm directamente a partir de las placas de cultivo de 96 pozos. Se calcularon las concentraciones G150 (Inhibición de Crecimiento 50) para cada compuesto utilizando un ajuste de pendiente sigmoidal variable (Prism 4.0, Graphpad Softwares). Los valores representan el promedio de 3 experimentos independientes.

55 Viabilidad de las células PC3 y ensayo de proliferación

Se obtuvieron células de cáncer de próstata PC-3 del ATCC, y se las mantuvo en medio F-12K que contenía FBS al 7% y penicilina/estreptomicina al 1%. Se incubaron las células a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO₂.

- 5 Se analizó la viabilidad de las células utilizando la técnica MTS en placas de cultivo de 96 pozos (CellTiter 96® Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay, Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio) es un tetrazolio derivado de MTT que se reduce en células metabólicamente activas dentro de células permeables al formazán soluble. La cantidad de formazán, detectada por su absorbancia a 492 nm es proporcional al número de células vivas metabólicamente activas.
- 10 Se sembraron 2×10^3 células PC3 por pozo. 24 horas después, se cambió el medio y se trataron las células por triplicado con las concentraciones siguientes de cada compuesto: 10 µM - 3.33 µM - 1.11 µM - 370 nM - 123 nM - 41 nM - 14 nM y 5 nM. Se diluyeron los compuestos en 100% de DMSO, cuya concentración final sobre las células se mantuvo en 0.5%.
- 15 Se incubaron las células con los compuestos durante 72 horas, y se analizó luego su viabilidad por medio de la adición de MTS durante 2 horas. Se midió la absorbancia a 492 nm directamente a partir de las placas de cultivo de 96 pozos. Se calcularon las concentraciones G150 (Inhibición de Crecimiento 50) para cada compuesto utilizando un ajuste de pendiente sigmoideal variable (Prism 4.0, Graphpad Softwares). Los valores representan el promedio de 3 experimentos independientes.

Resultados

- 20 1. Inhibición de la actividad de cisteína proteasa

*Los USP

Experimento No	USP 5
Ejemplo 1	1.3 µM
Ejemplo 2	AF
Ejemplo 3	> 100 µM
Ejemplo 4	> 100 µM
Ejemplo 5	> 100 µM
Ejemplo 6	9.1 µM
Ejemplo 7	> 100 µM
Ejemplo 8	> 100 µM
Ejemplo 9	> 100 µM
Ejemplo 10	> 100 µM
Ejemplo 11	2.1 µM
Ejemplo 12	45 µM
Ejemplo 13a	19.5 µM
Ejemplo 13b	> 100 µM
Ejemplo 13c	> 100 µM
Ejemplo 13d	> 100 µM

Ejemplo 17f	3.3 µM
Ejemplo 17g	0.16 µM
Ejemplo 17h	1.0 µM
Ejemplo 17i	23 µM
Ejemplo 17j	> 100 µM
Ejemplo 19	> 100 µM
Ejemplo 20	> 100 µM
Ejemplo 21	> 100 µM
Ejemplo 22	> 100 µM
Ejemplo 23	> 100 µM
Ejemplo 26	60 µM
Ejemplo 27a	> 100 µM
Ejemplo 27b	> 100 µM
Ejemplo 27c	1.7 µM
Ejemplo 30	1.61 µM
Ejemplo 31	0.329 µM
Ejemplo 32	1.67 µM

Ejemplo 13e	32 μM
Ejemplo 14	1.9 μM
Ejemplo 16b	> 100 μM
Ejemplo 16c	> 100 μM

Ejemplo 33	2.1 μM
Ejemplo 34a	0.143 μM
Ejemplo 34b	0.523 μM
Ejemplo 34c	0.606 μM

(continuación)

Experimento No	USP 5
Ejemplo 17a	29 μM
Ejemplo 17b	> 100 μM
Ejemplo 17c	60 μM
Ejemplo 17d	2.5 μM
Ejemplo 17e	7.8 μM

Ejemplo 17f	3.3 μM
Ejemplo 34d	0.113 μM
Ejemplo 35	0.161 μM
Ejemplo 36	0.208 μM
Ejemplo 37	0.799 μM
Ejemplo 38	1.849 μM

Ejemplo 40	1.133 μM
Ejemplo 41	1.887 μM

Ejemplo 42	> 100 μM
Ejemplo 43	> 100 μM

5 AF: Autofluorescente

Experimento No	USP 7
Ejemplo 1	3.5 μM
Ejemplo 2	AF
Ejemplo 3	> 100 μM
Ejemplo 4	> 100 μM
Ejemplo 5	> 100 μM
Ejemplo 6	21.8 μM
Ejemplo 7	> 100 μM
Ejemplo 8	> 100 μM
Ejemplo 9	> 100 μM
Ejemplo 10	> 100 μM
Ejemplo 11	13 μM
Ejemplo 12	> 100 μM
Ejemplo 13a	> 100 μM
Ejemplo 13b	> 100 μM
Ejemplo 13c	> 100 μM

Ejemplo 17e	7.2 μM
Ejemplo 17f	12.7 μM
Ejemplo 17g	0.53 μM
Ejemplo 17h	4.3 μM
Ejemplo 17i	> 100 μM
Ejemplo 17j	66 μM
Ejemplo 19	> 100 μM
Ejemplo 20	> 100 μM
Ejemplo 21	> 100 μM
Ejemplo 22	> 100 μM
Ejemplo 23	> 100 μM
Ejemplo 26	> 100 μM
Ejemplo 27a	> 100 μM
Ejemplo 27b	> 100 μM
Ejemplo 37c	3.5 μM
Ejemplo 30	2.22 μM

(continuación)

Ejemplo 13d	> 100 µM
Ejemplo 13e	> 100 µM
Ejemplo 14	4.1 µM
Ejemplo 16b	> 100 µM
Ejemplo 16c	> 100 µM
Ejemplo 17a	> 100 µM
Ejemplo 17b	10.2 µM
Ejemplo 17c	> 100 µM
Ejemplo 17d	18 µM

Ejemplo 31	0.591 µM
Ejemplo 32	2.59 µM
Ejemplo 33	13 µM
Ejemplo 34a	0.50 µM
Ejemplo 34b	2.51 µM
Ejemplo 34c	2.88 µM
Ejemplo 34d	0.396 µM
Ejemplo 35	0.506 µM
Ejemplo 36	1.266 µM

Ejemplo 37	2.328 µM
Ejemplo 38	4.025 µM
Ejemplo 40	2.797 µM

Ejemplo 41	4.281 µM
Ejemplo 42	> 100 µM
Ejemplo 43	> 100 µM

5

10

15

Experimento No	USP 8
----------------	-------

Ejemplo 17f	0.81 µM
-------------	---------

ES 2 363 743 T3

Ejemplo 1	0.29 μM
Ejemplo 2	AF
Ejemplo 3	31 μM
Ejemplo 4	> 100 μM
Ejemplo 5	53 μM
Ejemplo 6	8.4 μM
Ejemplo 7	48 μM
Ejemplo 8	> 100 μM
Ejemplo 9	16.2 μM
Ejemplo 10	13 μM
Ejemplo 11	0.73 μM
Ejemplo 12	7.0 μM
Ejemplo 13a	0.98 μM
Ejemplo 13b	0.56 μM
Ejemplo 13c	0.85 μM
Ejemplo 13d	0.28 μM
Ejemplo 13e	0.24 μM
Ejemplo 14	0.35 μM
Ejemplo 16b	72 μM
Ejemplo 16c	> 100 μM
Ejemplo 17a	4.0 μM
Ejemplo 17b	2.5 μM
Ejemplo 17c	3.1 μM
Ejemplo 17d	0.71 μM
Ejemplo 17e	0.93 μM

Ejemplo 40	0.155 μM
Ejemplo 41	0.118 μM

Ejemplo 17g	0.096 μM
Ejemplo 17h	0.25 μM
Ejemplo 17i	2.1 μM
Ejemplo 17j	> 100 μM
Ejemplo 19	> 100 μM
Ejemplo 20	> 100 μM
Ejemplo 21	> 100 μM
Ejemplo 22	> 100 μM
Ejemplo 23	46 μM
Ejemplo 26	11 μM
Ejemplo 27a	2.3 μM
Ejemplo 27b	11.3 μM
Ejemplo 27c	0.201 μM
Ejemplo 30	0.316 μM
Ejemplo 31	0.076 μM
Ejemplo 32	0.111 μM
Ejemplo 33	0.733 μM
Ejemplo 34a	0.058 μM
Ejemplo 34b	0.063 μM
Ejemplo 34c	0.071 μM
Ejemplo 34d	0.029 μM
Ejemplo 35	0.027 μM
Ejemplo 36	0.205 μM
Ejemplo 37	0.200 μM
Ejemplo 38	0.272 μM

Ejemplo 42	> 100 μM
Ejemplo 43	0.814 μM

AF: Autofluorescente

UCH-L3

ES 2 363 743 T3

Experimento No	Uch-L3
Ejemplo 1	0.76 µM
Ejemplo 2	AF
Ejemplo 3	13 µM
Ejemplo 4	> 100 µM
Ejemplo 5	24 µM
Ejemplo 6	1.1 µM
Ejemplo 7	52 µM
Ejemplo 8	> 100 µM
Ejemplo 9	8.8 µM
Ejemplo 10	20 µM
Ejemplo 11	0.60 µM
Ejemplo 12	1.3 µM
Ejemplo 13a	2.2 µM
Ejemplo 13b	10 µM
Ejemplo 13c	> 100 µM
Ejemplo 13d	1.3 µM
Ejemplo 13e	0.54 µM
Ejemplo 14	0.39 µM
Ejemplo 16b	49 µM
Ejemplo 16c	> 100 µM
Ejemplo 17a	7.0 µM
Ejemplo 17b	5.4 µM
Ejemplo 17c	2.0 µM
Ejemplo 17d	0.77 µM
Ejemplo 17e	2.1 µM

Ejemplo 40	0.245 µM
Ejemplo 41	0.328 µM

Ejemplo 17f	0.60 µM
Ejemplo 17g	0.070 µM
Ejemplo 17h	0.33 µM
Ejemplo 17i	3.1 µM
Ejemplo 17j	8 µM
Ejemplo 19	> 100 µM
Ejemplo 20	39.6 µM
Ejemplo 21	> 100 µM
Ejemplo 22	22 µM
Ejemplo 23	86 µM
Ejemplo 26	1.6 µM
Ejemplo 27a	10.5 µM
Ejemplo 27b	1.7 µM
Ejemplo 27c	0.502 µM
Ejemplo 30	0.339 µM
Ejemplo 31	0.104 µM
Ejemplo 32	0.258 µM
Ejemplo 33	0.596 µM
Ejemplo 34a	0.032 µM
Ejemplo 34b	0.099 µM
Ejemplo 34c	0.109 µM
Ejemplo 34d	0.037 µM
Ejemplo 35	0.048 µM
Ejemplo 36	0.178 µM
Ejemplo 37	0.393 µM
Ejemplo 38	0.758 µM

Ejemplo 42	> 100 µM
Ejemplo 43	13.5 µM

AF: Autofluorescente

Caspasa 3

Experimento No	Casp3
Ejemplo 1	0.69 μM
Ejemplo 2	AF
Ejemplo 3	> 100 μM
Ejemplo 4	> 100 μM
Ejemplo 5	> 100 μM
Ejemplo 6	9.3 μM
Ejemplo 7	> 100 μM
Ejemplo 8	> 100 μM
Ejemplo 9	> 100 μM
Ejemplo 10	> 100 μM
Ejemplo 11	2.3 μM
Ejemplo 12	5.6 μM
Ejemplo 13a	52 μM
Ejemplo 13b	> 100 μM
Ejemplo 13c	> 100 μM
Ejemplo 13d	> 100 μM
Ejemplo 13e	> 100 μM
Ejemplo 14	1.3 μM
Ejemplo 16b	> 100 μM
Ejemplo 16c	> 100 μM
Ejemplo 17a	10 μM
Ejemplo 17b	51 μM
Ejemplo 17c	13 μM
Ejemplo 17d	1.8 μM

Ejemplo 17e	3.3 μM
Ejemplo 17f	2.0 μM
Ejemplo 17g	0.29 μM
Ejemplo 17h	1.0 μM
Ejemplo 17i	2.0 μM
Ejemplo 17j	47 μM
Ejemplo 19	> 100 μM
Ejemplo 20	> 100 μM
Ejemplo 21	> 100 μM
Ejemplo 22	> 100 μM
Ejemplo 23	> 100 μM
Ejemplo 26	100 μM
Ejemplo 27a	> 100 μM
Ejemplo 27b	> 100 μM
Ejemplo 27c	2.83 μM
Ejemplo 30	1.07 μM
Ejemplo 31	0.158 μM
Ejemplo 32	3.6 μM
Ejemplo 33	2.3 μM
Ejemplo 34a	0.245 μM
Ejemplo 34b	0.624 μM
Ejemplo 34c	1.22 μM
Ejemplo 34d	0.131 μM
Ejemplo 35	0.120 μM
Ejemplo 36	0.402 μM

Ejemplo 37	1.16 μM
Ejemplo 38	3.938 μM
Ejemplo 40	0.857 μM

Ejemplo 41	1.983 μM
Ejemplo 42	> 100 μM
Ejemplo 43	64.9 μM

AF: Autofluorescente

Catepsina B

Experimento No	Catep B
Ejemplo 1	12 μM
Ejemplo 2	AF
Ejemplo 3	> 100 μM
Ejemplo 4	> 100 μM
Ejemplo 5	> 100 μM
Ejemplo 6	> 100 μM
Ejemplo 7	> 100 μM
Ejemplo 8	> 100 μM
Ejemplo 9	> 100 μM
Ejemplo 10	> 100 μM
Ejemplo 11	11.1 μM
Ejemplo 12	21 μM
Ejemplo 13a	> 100 μM
Ejemplo 13b	> 100 μM
Ejemplo 13c	> 100 μM
Ejemplo 13d	> 100 μM
Ejemplo 13e	> 100 μM
Ejemplo 14	74 μM
Ejemplo 16b	> 100 μM
Ejemplo 16c	> 100 μM
Ejemplo 17b	> 100 μM
Ejemplo 17c	> 100 μM
Ejemplo 17d	87 μM

Ejemplo 17e	20 μM
Ejemplo 17f	52.6 μM
Ejemplo 17g	1.5 μM
Ejemplo 17h	6.0 μM
Ejemplo 17i	32 μM
Ejemplo 17j	40 μM
Ejemplo 19	> 100 μM
Ejemplo 20	> 100 μM
Ejemplo 21	> 100 μM
Ejemplo 22	> 100 μM
Ejemplo 23	> 100 μM
Ejemplo 26	> 100 μM
Ejemplo 27a	> 100 μM
Ejemplo 27b	> 100 μM
Ejemplo 32	69 μM
Ejemplo 33	11.1 μM
Ejemplo 34a	3.5 μM
Ejemplo 34b	> 100 μM
Ejemplo 34c	> 100 μM
Ejemplo 34d	1.11 μM
Ejemplo 35	11.5 μM
Ejemplo 42	> 100 μM
Ejemplo 43	> 100 μM

AF: Autofluorescente

2. Inhibición de la viabilidad y proliferación celular

Experimento No	HCT116 D3 GI50
Ejemplo 1	0.15 µM
Ejemplo 2	> 10 µM
Ejemplo 3	> 10 µM
Ejemplo 4	> 10 µM
Ejemplo 5	> 10 µM
Ejemplo 6	> 10 µM
Ejemplo 7	> 10 µM
Ejemplo 8	> 10 µM
Ejemplo 9	> 10 µM
Ejemplo 10	3.4 µM
Ejemplo 11	1.60 µM
Ejemplo 12	6.5 µM
Ejemplo 13a	0.39 µM
Ejemplo 13b	0.58 µM
Ejemplo 13c	0.75 µM
Ejemplo 13d	1.18 µM
Ejemplo 13e	0.54 µM
Ejemplo 14	0.43 µM
Ejemplo 16b	2.85 µM
Ejemplo 16c	1.47 µM
Ejemplo 17a	0.61 µM
Ejemplo 17b	0.53 µM
Ejemplo 17c	0.39 µM
Ejemplo 17d	0.68 µM
Ejemplo 17e	0.30 µM
Ejemplo 17f	0.93 µM
Ejemplo 17g	0.32 µM

Ejemplo 17h	0.16 µM
Ejemplo 17i	0.56 µM
Ejemplo 17j	> 10 µM
Ejemplo 19	10 µM
Ejemplo 20	0.78 µM
Ejemplo 21	> 10 µM
Ejemplo 22	> 10 µM
Ejemplo 23	> 10 µM
Ejemplo 24a	0.50 µM
Ejemplo 24b	0.94 µM
Ejemplo 25	0.19 µM
Ejemplo 26	> 10 µM
Ejemplo 27a	0.549 µM
Ejemplo 27b	0.294 µM
Ejemplo 27c	0.421 µM
Ejemplo 30	0.705 µM
Ejemplo 31	0.753 µM
Ejemplo 32	0.385 µM
Ejemplo 33	1.6 µM
Ejemplo 34a	0.496 µM
Ejemplo 34b	0.469 µM
Ejemplo 34c	0.378 µM
Ejemplo 34d	0.916 µM
Ejemplo 35	1.35 µM
Ejemplo 36	4.25 µM
Ejemplo 37	0.652 µM
Ejemplo 38	> 10 µM
Ejemplo 40	4.60 µM
Ejemplo 41	> 10 µM

ES 2 363 743 T3

Ejemplo 42	> 10 μM
------------	--------------------

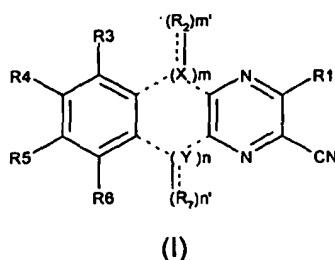
Ejemplo 43	0.512 μM
------------	---------------------

Experimento No	PC3 D3 GI50
Ejemplo 1	0.61 μM
Ejemplo 2	> 10 μM
Ejemplo 3	> 10 μM
Ejemplo 4	> 10 μM
Ejemplo 5	> 10 μM
Ejemplo 6	> 10 μM
Ejemplo 7	> 10 μM
Ejemplo 8	> 10 μM
Ejemplo 9	> 10 μM
Ejemplo 10	4.4 μM
Ejemplo 11	1.24 μM
Ejemplo 12	4.4 μM
Ejemplo 13a	0.43 μM
Ejemplo 13b	0.54 μM
Ejemplo 13c	0.70 μM
Ejemplo 13d	1.54 μM
Ejemplo 13e	0.53 μM
Ejemplo 14	0.51 μM
Ejemplo 16b	2.78 μM
Ejemplo 16c	3.37 μM
Ejemplo 17a	1.40 μM
Ejemplo 17b	0.92 μM
Ejemplo 17c	0.93 μM
Ejemplo 17d	0.91 μM
Ejemplo 17e	1.32 μM
Ejemplo 17f	0.80 μM

Ejemplo 17g	1.11 μM
Ejemplo 17h	0.57 μM
Ejemplo 17i	1.27 μM
Ejemplo 17j	> 10 μM
Ejemplo 19	4.2 μM
Ejemplo 20	1.26 μM
Ejemplo 21	> 10 μM
Ejemplo 22	> 10 μM
Ejemplo 23	> 10 μM
Ejemplo 24a	0.39 μM
Ejemplo 24b	0.62 μM
Ejemplo 25	1.4 μM
Ejemplo 26	> 10 μM
Ejemplo 27a	1.003 μM
Ejemplo 27b	0.259 μM
Ejemplo 27c	0.803 μM
Ejemplo 30	0.854 μM
Ejemplo 31	2.43 μM
Ejemplo 32	1.426 μM
Ejemplo 33	1.2 μM
Ejemplo 34a	0.511 μM
Ejemplo 34b	0.479 μM
Ejemplo 34c	0.362 μM
Ejemplo 34d	1.20 μM
Ejemplo 35	1.28 μM
Ejemplo 42	> 10 μM
Ejemplo 43	0.655 μM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

- 5 m es 0 ; 1 ó 2 , en donde cuando $m = 0$, $(X(R_2)_{m'})_m$ -- no es para formar un anillo abierto o un enlace sencillo;
 n es 0, 1 ó 2, , en donde cuando $n = 0$, $(Y(R_7)_{n'})_n$ ---- no es para formar un anillo abierto o un enlace sencillo;
 m' y n' son independientemente 0, 1 ó 2;

X es un átomo de carbono o S o N;

Y es un átomo de carbono, o S o N;

- 10 Siempre y cuando m y n no sean simultáneamente 0;

---- es o bien un enlace sencillo o un enlace doble, según el caso;

----- no es ninguno o es un enlace sencillo, según el caso;

- 15 R1 se escoge del grupo que consiste en H, CN, Hal, OAlq, OH, NRCN, C(CN)=C(OH)(OAlq), SR, NRR', (Alq)_p-C(O)NRR', Heterociclo, Arilo, Heteroarilo, donde Alq, Arilo, Heteroarilo, heterociclo están opcionalmente sustituidos por Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo, OAlq,

Donde p es 0 ó 1;

R3, R4, R5, R6 son todos idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo;

- 20 R2 se escoge del grupo que consiste en H, O OH, N-OH, N-Arilo, N-OAlq, NO-Arilo, N-O-Alq-Arilo, N-NRCONRR', N-O-CO-Alq, o 2 R2 enlazados al mismo X forman junto con aquel X un heterociclo; en donde dicho Alq, Arilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF₃, OArilo, -CO-(NR-Alq-CO)_p-OAlq, -CO(NR-Alq-CO)_p-OH,

Donde p' es 0 ó 1;

- 25 R7 se escoge del grupo que consiste en H, O, OH, N-OH, N-OAlq, N-O-Arilo, N-O-Alq-Arilo, N-NR-CONRR', N-O-CO-Alq, o 2 R7 enlazados al mismo Y forman junto con aquel Y un heterociclo; en donde dicho Alq, Arilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF₃, OArilo, -CO-(NR-Alq-CO)_p-OAlq, -CO(NR-Alq-CO)_p-OH,

Donde p' es 0 ó 1;

- 30 R y R' son todos idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, Alq, en donde Alq está opcionalmente sustituido por Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo;

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros,

con la excepción de compuestos donde:

- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = CN, $---(X(R2)_m)_m---$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_n---$ representa $-C(=O)-$, $-CH_2-$, o
- R3, R5, R6 = H, R4 = OMe, R1 = CN, $---(X(R2)_m)_m---$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_n---$ representa $-C(=O)-$, o
- 5 R3, R4, R5, R6 = H, R1 = NH₂, $---(X(R2)_m)_m---$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_n---$ representa $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$; o
- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = NH₂, $---(X(R2)_m)_m---$ representa $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$ y $---(Y(R7)_{n'})_n---$ representa un enlace sencillo; o
- 10 R3, R4, R5, R6 = H, R1 = NH₂, $---(X(R2)_m)_m---$ representa $-C(=O)-$, n = 0 y $---(Y(R7)_{n'})_n---$ no es para formar un anillo abierto; o
- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = CN, $---(X(R2)_m)_m---$ representa $-CH_2-$, n = 0 y $---(Y(R7)_{n'})_n---$ no es para formar un anillo abierto; o
- R3, R4, R5, R6 = H, R1 = CN, $---(Y(R7)_{n'})_n---$ representa $-CH_2-$, m = 0 y $---(X(R2)_m)_m---$ no es para formar un anillo abierto.
- 15 2. Compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 con la excepción adicional del siguiente compuesto: R3, R4, R5, R6 = H, R1 = CN, $---(X(R2)_m)_m---$ representa un enlace sencillo, y $---(Y(R7)_{n'})_n---$ representa $-C(=N-OH)-$.
3. Compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, en donde:
- R1 se escoge del grupo que consiste en H, CN, Hal, OAlq, OH, NRCN, $C(CN)=C(OH)(OAlq)$, SR, NRR', $(Alq)_p-C(O)NRR'$, Heterociclo, donde Alq está opcionalmente sustituido por OAlq y donde Heterociclo está opcionalmente sustituido por Hal
- 20 Donde p es 0 ó 1;
- R3, R4, R5, R6 son todos idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, OAlq, Alq, Hal, $---(Y(R7)_{n'})_n---$ es un enlace sencillo o Y representa un átomo de carbono o un átomo de S;
- R2 se escoge del grupo que consiste en H, O;
- 25 R7 se escoge del grupo que consiste en H, O, OH, N-OH, N-OAlq, N-O-Arilo, N-O-Alq-Arilo, N-O-AlqOArilo, N-O-Alq-CO(NR-Alq-CO)p'-OAlq, N-O-Alq-CO(NR-Alq-CO)p'-OH, $-N-NR-CONRR'$, N-CO-Alq, o 2 R7 enlazados al mismo Y forman junto con aquel Y un heterociclo
- Donde p' es 0 ó 1;
- R y R' son todos idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, Alq;
- 30 4. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde $---(X(R2)_m)_m---$ representa un enlace sencillo, n es 1, n' es 1, Y es un átomo de carbono.
5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R1 se escoge del grupo que consiste en H, CN, Hal, OAlq, OH, NRCN, $C(CN)=C(OH)(OAlq)$, SR, NRR', $C(O)NRR'$, Heterociclo, donde Alq está opcionalmente sustituido por OAlq y donde Heterociclo está opcionalmente sustituido por Hal;
- 35 6. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R3, R4, R5, R6 son todos idénticos o diferentes y se escogen independientemente del grupo que consiste en H, OAlq, Alq, Hal.
7. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R7 se escoge del grupo que consiste en O, NOH, N-OAlq, N-O-Arilo, N-O-Alq-Arilo.
- 40 8. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R y R' son idénticos o diferentes y se escogen independientemente del grupo que consiste en H, Alq.
9. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes escogido del grupo que consiste en:

- 9-hidroxi-3-metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-dimetilamino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-(2-metoxi-etoxi)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 5 3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-amino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 9-(1',3'-dioxolan-2'-il)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 10 Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- 9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-(Aliloxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Benziloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 15 9-Fenoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 8-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 20 6-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 5,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 25 7,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 30 7-Hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- Benzo[4,5]tieno[2,3-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo

- 5,10-dioxo-5,10-dihidro-benzo[g]quinoxalina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-il-cianamida
- 3-(1-ciano-2-etoxi-2-hidroxi-vinil)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 5 3-etilsulfanil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 7-Cloro-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 2-(2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-il)-acetamida
- 10 9-(2-Fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-(2-fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-6-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-8-metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-dicloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 15 6-etil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Amida del ácido 9-aliloxiimino-2-ciano-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-(2-metoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- 20 Amida del ácido 2-ciano-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-acetoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Éster etílico del ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminooxi)-acético
- Ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminooxi)-acético
- 25 Éster etílico del ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminooxi)-acetilamino]-acético
- Ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminooxi)-acetilamino]-acético
- 7-cloro-3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 9-[(aminocarbonil)hidrazono]-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 30 o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.
10. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes escogido del grupo que consiste en:
- 9-hidroxi-3-metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo

- 3-metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-dimetilamino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-(2-metoxi-etoxi)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 5 3-amino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-(4-4-difluoro-piperidin-1-il)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 9-(1',3'-dioxolan-2'-il)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- 10 9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-(Aliloxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Benciloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Fenoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 15 6-Metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 8-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 20 5,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 25 6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 30 Benzo[4,5]tieno[2,3-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 5,10-dioxo-5,10-dihidro-benzo[g]quinoxalina-2,3-dicarbonitrilo

- 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-il-cianamida
- 3-(1-ciano-2-etoxi-2-hidroxi-vinil)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 3-etilsulfanil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 7-Cloro-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 5 9-Aliloxiimino-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 2-(2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-il)-acetamida
- 9-(2-Fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2, 3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-(2-fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 10 9-Aliloxiimino-6-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-8-metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-dicloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 6-etil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- 15 Amida del ácido 9-aliloxiimino-2-ciano-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-(2-metoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-acetoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- 20 Amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- Éster etílico del ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminoxi)-acético
- Ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminoxi)-acético
- Éster etílico del ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminoxi)-acetilamino]-acético
- Ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminoxi)-acetilamino]-acético
- 25 7-cloro-3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2-carbonitrilo
- 9-[(aminocarbonil)hidrazono]-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.
11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes escogido del grupo que consiste en:
- 30 Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico
- 9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Benciloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo (13c).

9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo (13d).

9-Fenoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo (13e)

8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo

6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo

5 5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo

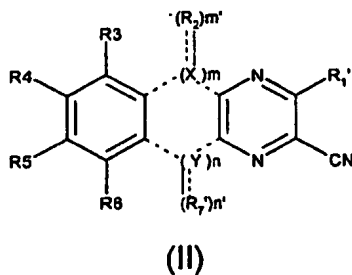
7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo

7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-2,3-dicarbonitrilo

Amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-carboxílico

10 o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

12. Proceso de preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende la etapa de hacer reaccionar un correspondiente compuesto de fórmula (II)

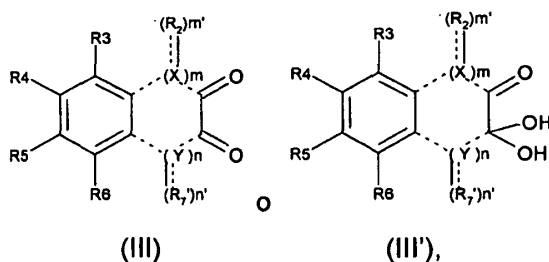


15 en donde R3, R4, R5, R6, X, Y, m, m', n, n' se definen como en la fórmula (I) y R7' es R7 como se define en la fórmula (I) o un precursor del mismo y R1' es R1 como se define en la fórmula (I) o un precursor del mismo.

13. Proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R1' es CN.

14. Proceso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde --(Y(R7)_n)_n-- es -C(=O)-.

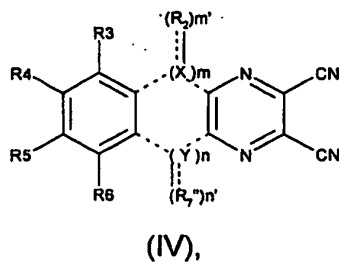
15. Proceso de acuerdo con la reivindicación 12 a 14, en donde dicho compuesto de fórmula (II) se obtiene de un correspondiente compuesto de fórmula (III) o (III')



20 en donde R3, R4, R5, R6, X, Y, m, m', n, n' se definen como en la fórmula (I) y R7' se define como en la fórmula (II).

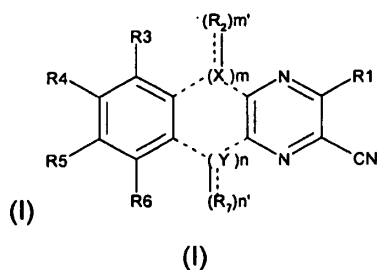
16. Proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde cuando R1' = CN, esta etapa se lleva a cabo en presencia de diaminomaleodinitrilo.

25 17. Proceso de acuerdo con la reivindicación 12 a 14, en donde dicho compuesto de fórmula (II) se obtiene de un correspondiente compuesto de fórmula (IV)



en donde R3, R4, R5, R6, X, Y, m, m', n, n' se definen como en la fórmula (I) y R7" representa R7' o un precursor del mismo, si procede.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula



5

en donde:

m es 0 ; 1 ó 2 , en donde cuando m = 0, (X(R2)_m)_m -- no es para formar un anillo abierto o un enlace sencillo;

n es 0, 1 ó 2, , en donde cuando n = 0, ----- (Y(R7)_n)_n ----- no es para formar un anillo abierto o un enlace sencillo;

m' y n' son independientemente 0, 1 ó 2;

10 X es un átomo de carbono o S o N;

Y es un átomo de carbono, o S o N;

Siempre y cuando m y n no sean simultáneamente 0;

---- es o bien un enlace sencillo o un enlace doble, según el caso;

----- no es ninguno o es un enlace sencillo, según el caso;

15 R1 se escoge del grupo que consiste en H, CN, Hal, OAlq, OH, NRCN, C(CN)=C(OH)(OAlq), SR, NRR', (Alq)_p-C(O)NRR', Heterociclo, Arilo, Heteroarilo, donde Alq, Arilo, Heteroarilo, heterociclo están opcionalmente sustituidos por Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo, OAlq,

Y p es 0 ó 1;

20 R3, R4, R5, R6 son todos idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo;

R2 se escoge del grupo que consiste en H, O OH, N-OH, N-Arilo, N-OAlq, NO-Arilo, N-O-Alq-Arilo, N-NRCONRR', N-O-CO-Alq, o 2 R2 enlazados al mismo X forman junto con aquel X un heterociclo; en donde dicho Alq, Arilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF₃, OArilo, -CO-(NR-Alq-CO)_p-OAlq, -CO(NR-Alq-CO)_p-OH,

25 Donde p' es 0 ó 1;

R7 se escoge del grupo que consiste en H, O, OH, N-OH, N-OAlq, N-O-Arilo, N-O-Alq-Arilo, N-NR-CONRR', N-O-CO-Alq, o 2 R7 enlazados al mismo Y forman junto con aquel Y un heterociclo; en donde dicho Alq, Arilo o

heterociclo está opcionalmente sustituido por OAlq, Alq, Hal, NRR', CN, OH, CF₃, OArilo, -CO-(NR-Alq-CO)_p-OAlq, -CO(NR-Alq-CO)_p-OH,

Donde p' es 0 ó 1;

5 R y R' son todos idénticos o diferentes y son independientemente escogidos del grupo que consiste en H, Alq, en donde Alq está opcionalmente sustituido por Hal, NRR', CN, OH, CF₃, Arilo, Heteroarilo;

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

19. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto de fórmula (I) se define como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

10 20. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19, en donde dicho compuesto de fórmula (I) se escoge del grupo que consiste en.

9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-hidroxi-3-metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

15 3-dimetilamino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-(2-metoxi-etoxi)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-amino-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

20 3-cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

9-(1',3'-dioxolan-2'-il)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-(metoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

25 9-(Aliloxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-Benciloxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-Etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-Fenoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

9-[Fenilimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

30 6-Metoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6,7-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

8-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

7,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

6-Metil-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

- 5,8-Dimetoxi-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6,7-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 8-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 5 7,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 5,8-Dimetoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 10 7-Metoxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Hidroxio-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- Benzo[4,5]tieno[2,3-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 5,10-dioxo-5,10-dihidro-benzo[g]quinoxalina-2,3-dicarbonitrilo
- 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-il-cianamida
- 15 3-(1-ciano-2-etoxi-2-hidroxi-vinil)-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 3-etilsulfanil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo
- 7-Cloro-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-Cloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 20 2-(2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazin-3-il)-acetamida
- 9-(2-Fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Cloro-9-(2-fenoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 9-Aliloxiimino-6-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 7-Fluoro-8-metil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 25 6,7-dicloro-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- 6-etil-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo
- Amida del ácido 2-ciano-9-[hidroxiimino]-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 9-aliloxiimino-2-ciano-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-etoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- 30 Amida del ácido 2-ciano-9-(2-metoxi-etoxiimino)-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico
- Amida del ácido 2-ciano-9-metoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

Amida del ácido 2-ciano-9-acetoxiimino-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

Amida del ácido 2-ciano-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-3-carboxílico

Éster etílico del ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminooxi)-acético

Ácido (3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminooxi)-acético

5 Éster etílico del ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminooxi)-acetilamino]-acético

Ácido [2-(3-carbamoil-2-ciano-indeno[1,2-b]pirazin-9-ilideneaminooxi)-acetilamino]-acético

7-cloro-3-hidroxi-9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2-carbonitrilo

9-[(aminocarbonil)hidrazono]-7-cloro-9H-indeno[1,2-b]pirazina-2,3-dicarbonitrilo

10 o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diasterómeros o enantiómeros.

21. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para inhibir una o más cisteína proteasas.

15 22. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 21, en donde dichas cisteína proteasas pertenecen a uno o más grupos de enzimas de desubiquitinación, caspasas, catepsinas, calpaínas así como cisteína proteasas virales, bacterianas o parasíticas.

23. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares y/o infectividad viral y/o latencia en particular por el virus-1 del Herpes simple, el virus de Epstein-Barr o coronavirus del SARS.

20 24. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 23, en donde dicho compuesto inhibe una o más de las enzimas de desubiquitinación.

25 25. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir trastornos inflamatorios, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente daño de las células nerviosas provocado por un accidente cerebrovascular, daño hepático y falla hepática resultantes de infecciones crónicas o agudas, lesión isquémica o química del hígado, daño renal y fallo renal resultante de infecciones crónicas o agudas, lesiones isquémicas o químicas del riñón, daño cardíaco y fallo cardíaco resultantes de una infección crónica o aguda, lesión cardíaca isquémica o química, diabetes resultante de una lesión oxidativa o metabólica, química, autoinmune crónica o aguda a las células beta de la insulina de los islotes pancreáticos.

26. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 25, en donde dicho compuesto inhibe una o más caspasas.

30 27. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir cáncer y metástasis, enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos, enfermedades óseas y de las articulaciones, osteoporosis y artritis.

28. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 27, en donde dicho compuesto inhibe una o más catepsinas.

35 29. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir trastornos del envejecimiento, diabetes de aparición tardía y cataratas.

30. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 29, en donde dicho compuesto inhibe una o más calpaínas.

31. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir infecciones virales y enfermedades.

40 32. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 31, en donde dichas infecciones y enfermedades virales se escogen de hepatitis A, hepatitis C, infección y enfermedad por el coronavirus del SARS, infecciones y enfermedades rinovirales, infecciones y enfermedades adenovirales, poliomielitis.

33. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 31 ó 32, en donde dicho compuesto inhibe una o más cisteína proteasas virales.

34. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir infecciones y enfermedades bacterianas.
- 5 35. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 34, en donde dichas infecciones o enfermedades bacterianas se escogen de infecciones y enfermedades estreptocócicas, infecciones y enfermedades provocadas por bacterias del genero *Clostridium sp.*, infecciones y enfermedades estafilocócicas, gingivitis y enfermedades periodontales.
36. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 34 ó 35, en donde dicho compuesto inhibe una o más cisteína proteasas bacterianas.
- 10 37. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicación 34 a 36, en donde dicho compuesto inhibe una o más cisteína proteasas bacterianas escogidas de estreptopáina, clostripáina, cisteína proteasa estafilocócica, gingipáina.
38. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir infecciones y enfermedades por hongos.
39. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 38, en donde dicho compuesto inhibe una o más cisteína proteasas de hongos.
- 15 40. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir infecciones y enfermedades parasitarias por protozoos.
41. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 40, en donde dicho compuesto inhibe una o más cisteína proteasas de parásitos protozoarios.
- 20 42. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir infecciones y enfermedades por gusanos planos parasitarios.
43. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 42, en donde dicho compuesto inhibe una o más cisteína proteasas de gusanos planos parasitarios.
44. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para tratar y/o prevenir infecciones y enfermedades por gusanos redondos parasitarios.
- 25 45. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 44, en donde dicho compuesto inhibe una o más cisteína proteasas de gusanos redondos parasitarios.
- 30 46. Una combinación que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 con una o más terapias escogidas de terapias contra el cáncer, terapias neurológicas, terapias trombolíticas, terapias antioxidantes, anti-infecciosas, terapias anti-hipertensivas, terapias diuréticas, terapias trombolíticas, terapias inmunosupresoras, terapias cardiovasculares, terapias inmunomoduladoras, terapias antiinflamatorias, terapias antivirales, terapias antibacterianas, terapias anti-hongos, terapias anti-protozoarios, terapias antiparasitarias.
- 35 47. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares y/o infectividad viral y/o latencia en particular por el virus-1 del Herpes simple, el virus de Epstein-Barr o coronavirus del SARS, trastornos inflamatorios, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente daño de las células nerviosas provocado por un accidente cerebrovascular, daño hepático y falla hepática resultantes de infecciones crónicas o agudas, lesión isquémica o química del hígado, daño renal y fallo renal resultante de infecciones crónicas o agudas, lesiones isquémicas o químicas del riñón, daño cardiaco y fallo cardiaco resultantes de una infección crónica o aguda, lesión cardíaca isquémica o química, diabetes resultante de una lesión oxidativa o metabólica, química, autoinmune crónica o aguda a las células beta de la insulina de los islotes pancreáticos, cáncer y metástasis, enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos, enfermedades óseas y de las articulaciones, osteoporosis y artritis, trastornos del envejecimiento, diabetes de aparición tardía y cataratas, infecciones y enfermedades virales, hepatitis A, hepatitis C, infección y enfermedad por el coronavirus del SARS, infecciones y enfermedades rinovirales, infecciones y enfermedades adenovirales, poliomielitis, infecciones o enfermedades bacterianas, infecciones y enfermedades estreptocócicas, infecciones y enfermedades provocadas por bacterias del genero *Clostridium sp.*, infecciones y enfermedades estafilocócicas, gingivitis y enfermedades periodontales, infecciones y enfermedades por hongos, infecciones y enfermedades parasitarias por protozoos, infecciones y enfermedades parasitarias por gusano plano, infecciones y enfermedades parasitarias por gusano redondo.
- 50

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

- 5 Documentos de patente citados en la descripción
- WO 03055853 A [0011]
 - JP 07098508 B [0011]
 - JP 200128885 B [0011]
 - JP 06345742 B [0011]
 - JP 200122316 B [0011]
 - JP 07175235 B [0011]
 - JP 07281460 B [0011]
 - JP 07199487 B [0011]
 - 10 • JP 07179440 B [0011]
 - JP 07199486 B [0011]

Literatura citada en la descripción que no es de patente:

- *Chem. Rev.*, 1997, vol. 97, 133 - 171 [0003] [0007] [0008]
- *Chem. Rev.*, 2002, vol. 102, 4459 - 4488 [0003] [0007] [0009]
- *J. Biochem.*, 2003, vol. 134, 9 - 18 [0003]
- 15 • *J. Virology*, 2005, vol. 79 (7), 4550 - 4551 [0003] [0007]
- *Cardiovasc. Res.*, 2004, vol. 61, 11 - 21 [0003]
- *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 2004, vol. 308 (3), 1191 - 1196 [0004]
- *J. Cell. Physiol.*, 2004, vol. 200 (2), 177 - 200 [0004]
- *Kidney Int*, 2004, vol. 66 (2), 500 - 506 [0004]
- 20 • *Am. J. Pathol.*, 2004, vol. 165 (2), 353 - 355 [0004]
- *Mini Rev. Chem.*, 2004, vol. 4 (2), 153 - 165 [0004]
- *Otol. Neurotol.*, 2004, vol. 25 (4), 627 - 632 [0004]
- *Eur. Respir. J.*, 2004, vol. 23 (4), 620 - 628 [0005]
- *Ageing Res. Rev.*, 2003, vol. 2 (4), 407 - 418 [0005] [0006]
- 25 • *Cancer Metastasis Rev.*, 2003, vol. 22 (2-3), 271 - 286 [0005]
- *Biol. Chem.*, 2003, vol. 384 (6), 845 - 854 [0005]
- *Biochem. Soc. Symp.*, 2003, vol. 70, 263 - 276 [0005]
- *Clin. Exp. Metastasis*, 2004, vol. 21 (2), 91 - 106 [0005]
- *Int. J. Pharm.*, 2004, vol. 277 (1 - 2), 73 - 79 [0005]
- 30 • *Drug News Perspective*, 2004, vol. 17 (6), 357 - 363 [0005]
- *Mol. Cell. Biochem.*, 2004, vol. 261 (1), 161 - 167 [0006]
- *Trends Mol. Med.*, 2004, vol. 10 (2), 78 - 84 [0006]

- *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2003, vol. 50 (1), 95 - 101 [0007]
- *Molecular & Biochemical Parasitology*, 2002, vol. 120, 1 - 21 [0009]
- *Helvetica Chemica Acta*, 1986, vol. 69 (4), 793 - 802 [0011]
- *Tetrahedron Letters*, 1974, vol. 45, 3967 - 70 [0011]
- 5 • *J. Heterocyclic Chemistry*, 1972, vol. 9 (6), 1399 - 401 [0011]
- *Tetrahedron Letters*, 1990, vol. 31 (49), 7215 - 18 [0011]
- Sato et al. *J ; Heterocyclic Chem.*, 1992, vol. 29, 1685 - 1688 [0012]
- Tsuda et al. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, 1978 [0013]
- The Handbook of Chemistry y Physics. CRC Press, Inc, 1995, 2-252-26 [0040]
- 10 • Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1985, 1418 [0048]
- R. C. Larock. Comprehensive Organic Transformations. Wiley-VCH Publishers, 1999 [0052]
- T. W. Greene ; P. G. M. Wuts. Protective Groups en Organic Chemistry. John Wiley y Sons, 1999 [0055]
- J. F. W. McOmie. Protective Groups en Organic Chemistry. 1973 [0055]
- Remington: The Science y Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, 2000 [0089]
- 15 • *Chem. Biol*, 2003, vol. 10, 837 - 846 [0235]