



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 239**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07734320 .0**

96 Fecha de presentación : **10.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2013208**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Piridin[3,4-b]pirazinonas.**

30 Prioridad: **21.04.2006 US 793971 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.10.2011

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Hughes, Robert, O.;**
Bell, Andrew, Simon;
Brown, David, Graham;
Owen, Dafydd, Rhys;
Palmer, Michael, John;
Phillips, Christopher;
Brown, David, Louis;
Fobian, Yvette, Marlene;
Freskos, John, Nicholas;
Heasley, Steven, Edward;
Jacobsen, Eric, Jon;
Maddux, Todd, Michael;
Mischke, Brent, Virgil;
Molyneaux, John, Major;
Moon, Joseph, Blair;
Rogier, Donald, Joseph, Jr.;
Tollefson, Michael, Brent y
Walker, John, Keith

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 366 239 T3

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

DESCRIPCIÓN

Piridin[3,4-b]pirazinonas

Campo de la invención

5 La presente invención comprende una clase de compuestos de piridín [3,4-b] pirazinona que tienen la estructura de Fórmula I y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I. La presente invención también comprende procedimientos para tratar a un sujeto administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I al sujeto. En general, estos compuestos inhiben, completamente o en parte, la enzima: fosfodiesterasa específica de guanilato monofosfato cíclico tipo 5 (PDE-5).

Antecedentes de la invención

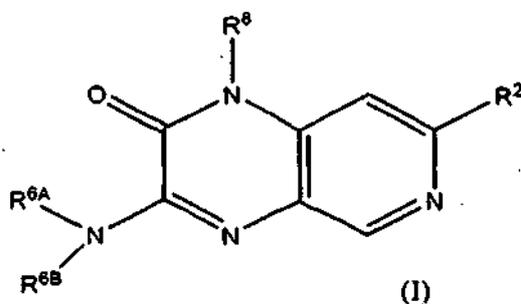
10 La prevalencia de hipertensión en países desarrollados es de aproximadamente el 20 % de la población adulta, elevándose a aproximadamente 60-70 % de los de 60 años de edad o más. La hipertensión está asociada con un riesgo aumentado de apoplejía, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica y deficiencia renal. A pesar del gran número de fármacos antihipertensores disponibles en diversas categorías farmacológicas, aún se necesitan agentes adicionales útiles para el tratamiento de hipertensión.

15 Las células endoteliales vasculares secretan óxido nítrico (NO). Éste actúa en las células de músculo liso vascular y conduce a la activación de guanilato ciclasa y la acumulación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La acumulación de GMPc hace que los músculos se relajen y que los vasos sanguíneos se dilaten, lo que conduce a una reducción de la presión sanguínea. El GMPc se inactiva por hidrólisis a guanosín 5'-monofosfato (GMP) por una fosfodiesterasa específica de GMPc. Una fosfodiesterasa de GMPc importante se ha identificado como fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5). Los inhibidores de PDE5 reducen la tasa de hidrólisis de GMPc y potencian de este modo las acciones del óxido nítrico.

Son deseables terapias farmacológicas mejoradas para el tratamiento de sujetos que padecen o son susceptibles a una afección cardiovascular. En particular, aún existe una necesidad para una nueva clase de inhibidores de PDE-5 para tratar acciones mediadas por GMPc y terapias farmacológicas correspondientes.

Sumario de la invención

25 En una realización, la invención comprende compuestos que tienen la estructura de Fórmula I:



en la que R², R⁶A, R⁶B y R⁸ son como se definen en la descripción detallada de la invención.

30 En otra realización, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I.

En otra realización, la invención comprende procedimientos de tratamiento de una afección en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I. Las afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen afecciones cardiovasculares, afecciones metabólicas, afecciones del sistema nervioso central, afecciones pulmonares, disfunción sexual y disfunción renal.

35 En otra realización, la invención comprende un procedimiento para inhibir PDE-5, y particularmente procedimientos para tratar una afección (típicamente una afección patológica) mediada por PDE-5 mediante la administración al sujeto de un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I.

40 En otra realización, la invención comprende procedimientos para fabricar compuestos que tienen la estructura de Fórmula I.

En otra realización, la invención comprende intermedios útiles en la síntesis de compuestos que tienen la estructura de Fórmula I.

Descripción detallada de la invención

Esta descripción detallada de realizaciones solo pretende informar a otros expertos en la materia sobre las invenciones de los solicitantes, sus principios, y su aplicación práctica para que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar las invenciones en sus numerosas formas, de manera que puedan servir de la mejor manera a los requisitos de un uso particular. Estas invenciones, por lo tanto, no se limitan a las realizaciones descritas en esta memoria descriptiva, y pueden modificarse de forma diversa.

A. Abreviaturas y Definiciones

Como se usa en referencia a RMN ¹H, el símbolo "δ" se refiere a un desplazamiento químico de RMN ¹H.

Como se usa en referencia a RMN ¹H, la abreviatura "a" se refiere a una señal de RMN ¹H ancha.

10 Como se usa en referencia a RMN ¹H, la abreviatura "d" se refiere a un pico doblete de RMN ¹H.

Como se usa en referencia a RMN ¹H, la abreviatura "dd" se refiere a un pico de doblete de dobletes de RMN ¹H.

La abreviatura "EMAR" se refiere a Espectroscopía de masas de Alta Resolución (exploración por electropulverización con ionización positiva).

La abreviatura "m/z" se refiere a un pico de espectro de masas.

15 Como se usa en referencia a RMN ¹H, la abreviatura "m" se refiere a un pico multiplete de RMN ¹H.

Como se usa en referencia a RMN ¹H, la abreviatura "c" se refiere a un pico cuadruplete de RMN ¹H.

Como se usa en referencia a RMN ¹H, la abreviatura "s" se refiere a un pico singlete de RMN ¹H.

Como se usa en referencia a RMN ¹H, la abreviatura "t" se refiere a un pico triplete de RMN ¹H.

La abreviatura "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético.

20 El término "alquilo" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente que contiene solo carbono e hidrógeno) y que contiene típicamente de aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o; en otra realización de aproximadamente uno a aproximadamente doce átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente diez átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente seis átomos de carbono; y en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo, iso-amilo, hexilo y similares.

30 El término "alqueno" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y de aproximadamente dos a aproximadamente veinte átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente doce átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente seis átomos de carbono; y en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 3-metilbutenilo.

35 Los términos "alqueno" y "alqueno inferior" incluyen radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "Z" y "E".

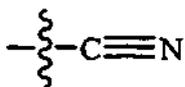
40 El término "alquino" (solo o junto con otro término o términos) se refiere a sustituyentes hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más triples enlaces y de aproximadamente dos a aproximadamente veinte átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente doce átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente seis átomos de carbono; y en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquino incluyen 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butina, 2-butenilo y 1-pentinilo.

El término "amino", solo o junto con otro término o términos, se refiere a -NH₂ cuando está en una posición terminal o a -NH- cuando se usa junto con otro término o términos y no está en una posición terminal.

45 El término "arilo", solo o junto con otro término o términos, se refiere a un sistema aromático, carbocíclico, que contiene uno, dos o tres anillos, en el que dichos anillos pueden estar unidos de manera colgante o pueden estar condensados. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

El término "carboxi", solo o junto con otro término o términos, se refiere a un radical de fórmula -C(O)OH.

El término "ciano", solo o junto con otro término o términos, se refiere a -CN, que también puede representarse:



- 5 El término "cicloalquilo", solo o junto con otro término o términos, se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. En otra realización, los radicales cicloalquilo son radicales "cicloalquilo inferior" que tienen de tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- El término "cicloalquilalquilo", solo o en combinación con otro término o términos, se refiere a alquilo sustituido con cicloalquilo. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.
- 10 El término "cicloalquenilo", solo o junto con otro término o términos, se refiere a un sustituyente carbocíclico parcialmente insaturado. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.
- El término "halógeno" o "halo", solo o junto con otro término o términos, se refiere a un radical flúor (que puede representarse como -F), radical cloro (que puede representarse como -Cl), radical bromo (que puede representarse como -Br) o radical yodo (que puede representarse como -I). En otra realización, el halógeno es un radical flúor o cloro. En otra realización, el halógeno es un radical flúor.
- 15 Cuando se usa junto con otro término o términos, el prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un sustituyente alquilo, en el que al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Cuando hay más de un hidrógeno reemplazado por halógeno, los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, diclorometilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, 20 triclorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, difluoropropilo, dicloropropilo y heptafluoropropilo. Como ilustración adicional, "haloalcoxi" se refiere a un sustituyente alcoxi en el que al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi") y 2,2,2, -trifluoroetoxi. Si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, los radicales halógeno pueden ser iguales o diferentes (a menos que se indique otra cosa).
- 25 Un heterocíclico puede ser un solo anillo, que típicamente contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, más típicamente de 3 a 7 átomos en el anillo, y aún más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de heterocíclicos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofurnailo, tetrahidrofurnailo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, 30 imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,1-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furanilo"), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), 35 oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo") o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo) y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo o 1,4-oxazinilo), 40 isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo o p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo. Como alternativa, un heterocíclico puede comprender 2 ó 3 anillos condensados juntos, en el que al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo del anillo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre). Los ejemplos de heterocíclicos de 2 anillos condensados incluyen indolizínilo, piridinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo o pirido[4,3-b]-piridinilo) y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, benzazínilo, ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, benzodiazínilo, benzopiránilo, benzoxazínilo, benzoxazolilo, 45 indoxazínilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzoisoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo. Otros ejemplos de heterocíclicos de anillo condensado incluyen heterocíclicos benzo-condensados, tales como indolilo, isoindolilo (también conocido como "isobenzazolilo" o "pseudoisindolilo"), indoleninilo (también conocido como "pseudoisindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo"), benzazínilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazínilo") o isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazínilo")), ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, benzodiazínilo (incluyendo cinolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazínilo") o quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazínilo")), benzopiránilo (incluyendo "cromanilo" o "iso-cromanilo"), benzotiopiránilo (también conocido como "tiocromanilo"), benzoxazolilo, indoxazínilo (también conocido como "benzoisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo,

5 benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "coumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo" o "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo" o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo), benzoisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzoisoxazinilo o 1,4-benzoisoxazinilo), tetrahidroisquinolinilo, carbazolilo, xantenilo y acridinilo.

10 El término "heteroarilo", solo o junto con otro término o términos, se refiere a un heterociclilo completamente insaturado (es decir, aromático) que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede comprender un solo anillo o 2 ó 3 anillos condensados. En una realización, los radicales heteroarilo son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionados entre tienilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo y pirazinilo. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillos de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillos de 5 miembros tales como 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo, imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y tiazolilo; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillos condensados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como 1,2-, 1,4-, 2,3- y 2,1-benzopironilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. Otros heteroarilos incluyen grupos heteromonociclilo insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo]; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo] y similares. El término también incluye radicales en los que los radicales heterocíclicos están condensados con radicales arilo. Los ejemplos de dichos radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares.

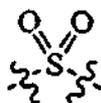
35 El término "heterociclilalquilo", solo o junto con otro término o términos, se refiere un alquilo sustituido con un heterociclilo.

El término "hidroxi", solo o junto con otro término o términos, se refiere a -OH.

El término "mercapto" o "tio" se refiere a un sustituyente sulfhidrilo, que también puede representarse como -SH.

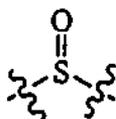
El término "nitro", solo o junto con otro término o términos, se refiere a -NO₂.

40 El término "sulfonilo", solo o junto con otro término o términos, se refiere a -S(O)₂-, que también puede representarse como:



Por lo tanto, por ejemplo, "alquil-sulfonil-alquilo" se refiere a alquil-S(O)₂-alquilo. Los ejemplos de sustituyentes alquilsulfonilo típicamente preferidos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

45 El término "sulfoxilo", solo o junto con otro término o términos, se refiere a -S(O)-, que también puede representarse como:



El término "tio" o "tia", solo o junto con otro término o términos, se refiere a un sustituyente tiaéter, es decir, un

sustituyente éter en el que un átomo de azufre divalente está en el lugar del átomo de oxígeno. Dicho sustituyente puede representarse como -S-. Así, por ejemplo, "alquil-tio-alquilo" se refiere a alquil-S-alquilo.

Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) sin sustituir, o (2) sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (siempre que los haya) pueden estar reemplazados por separado y/o juntos con un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Esta memoria descriptiva utiliza indistintamente los términos "sustituyente" y "radical".

La expresión "afección mediada por PDE5" se refiere a cualquier afección mediada por PDE5.

El término "composición" se refiere a un artículo de fabricación que se produce como resultado de la mezcla o combinación de más de un elemento o ingrediente.

La expresión "sujeto hipertenso" se refiere a un sujeto que tiene hipertensión, que padece los efectos de la hipertensión o es sensible a una afección hipertensiva si no se trata para prevenir o controlar dicha hipertensión.

La expresión "soporte farmacéuticamente aceptable" se refiere a un soporte que es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es nocivo para el sujeto. Dichos vehículos pueden ser un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación líquido o sólido, implicado en el soporte o transporte de un agente químico. La composición preferida depende del procedimiento de administración.

Los términos "prevenir", "prevención" o "para prevenir" se refieren a prevenir el comienzo de una afección preclínicamente evidente por completo o prevenir el comienzo de una etapa preclínicamente evidente de una afección en un sujeto. La prevención incluye, pero sin limitación, el tratamiento profiláctico de un sujeto en riesgo de desarrollar una afección.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal que se persigue por un investigador médico.

El término "tratamiento" (y los términos correspondientes "tratar" y "para tratar") incluye tratamiento paliativo, reconstituyente y preventivo de un sujeto. La expresión "tratamiento paliativo" se refiere al tratamiento que disminuye o reduce el efecto o intensidad de una afección en un sujeto, sin curar la afección. La expresión "tratamiento preventivo" (y el término correspondiente "tratamiento profiláctico") se refiere al tratamiento que previene la aparición de una afección en un sujeto. La expresión "tratamiento reconstituyente" se refiere al tratamiento que detiene la progresión de, reduce las manifestaciones patológicas de, o elimina completamente una afección en un sujeto.

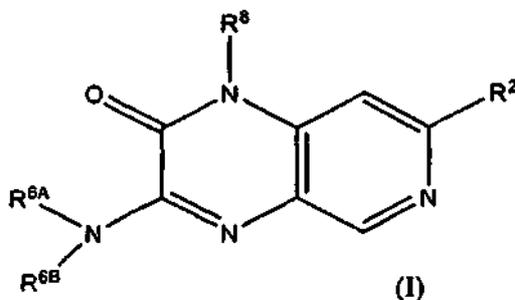
B. Compuestos

La presente invención comprende, en parte, una nueva clase de compuestos de piridin[3,4-b]pirazinona. Estos compuestos son útiles como inhibidores de PDE5.

Compuestos de Fórmula (I)

Como se usa en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen tautómeros de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y tautómeros.

La presente invención se refiere, en parte, a una clase de compuestos que tienen la estructura de Fórmula I:



en la que

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heterociclilo de anillo de 3 a 10 miembros en el que dichos sustituyentes arilo y heterociclilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alqueno,

alquinilo, cicloalquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{201})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$; R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi y $-C(O)NH_2$;

R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 3 a 14 miembros, parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, cicloalquilo, arilo y heterociclilo, en los que (a) dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, y (b) dichos sustituyentes arilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{601}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ y $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;

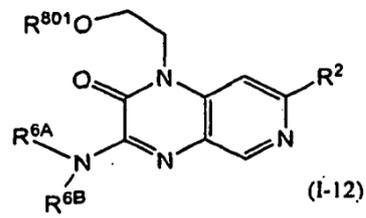
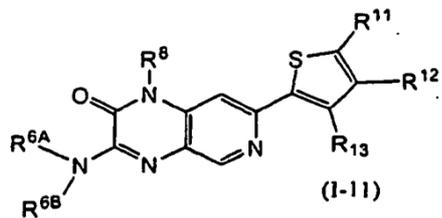
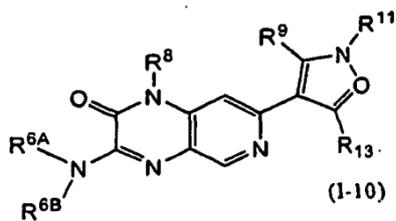
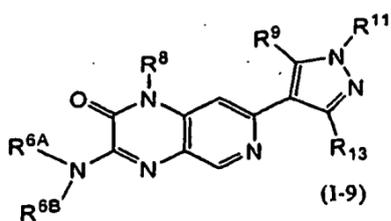
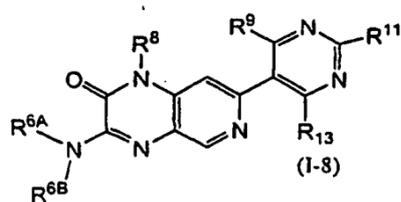
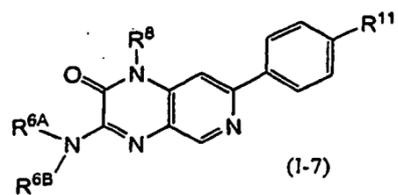
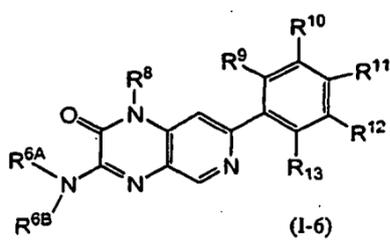
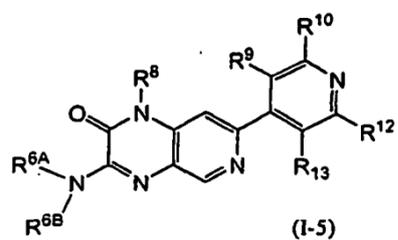
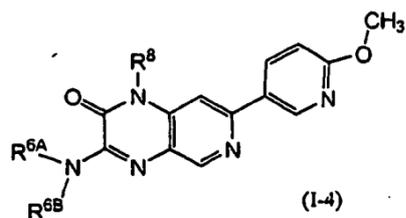
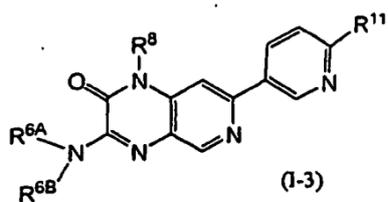
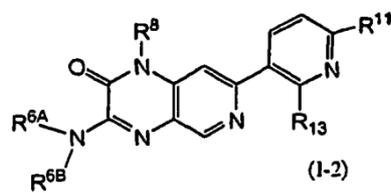
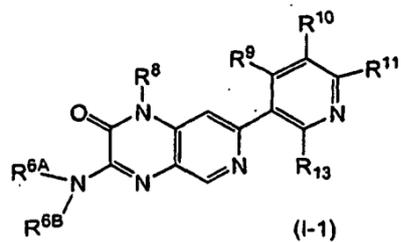
R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo, en los que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi, y (b) dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo R^{601} y R^{602} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi;

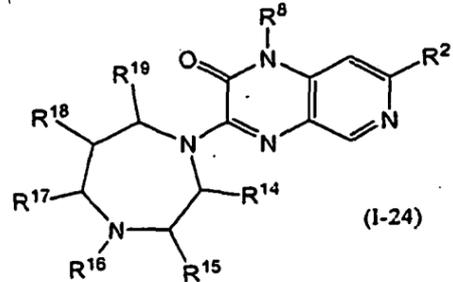
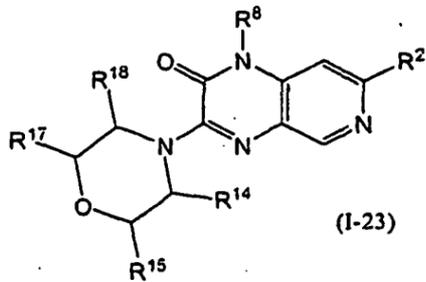
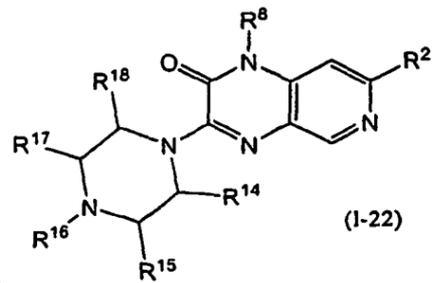
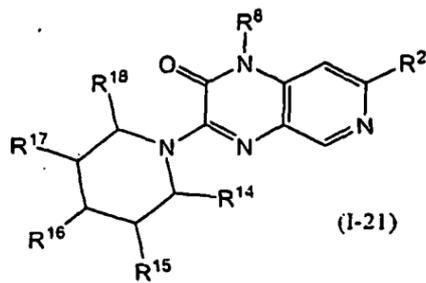
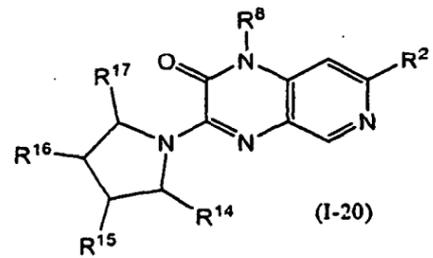
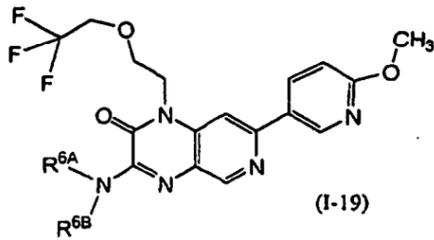
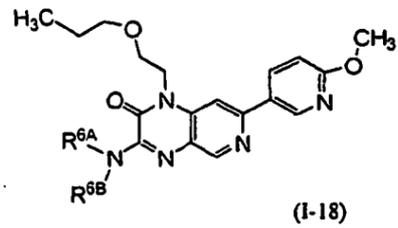
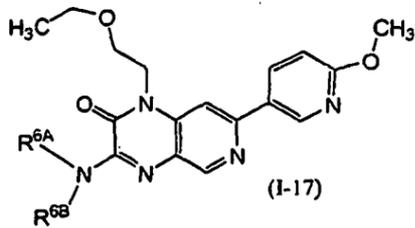
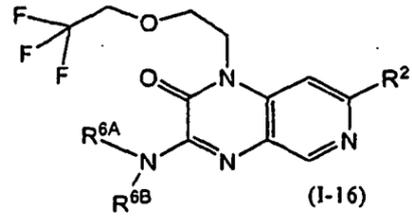
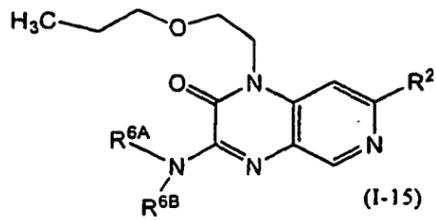
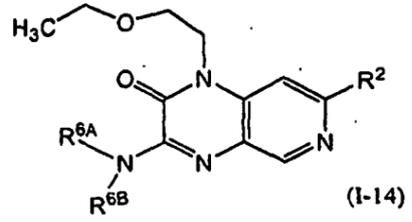
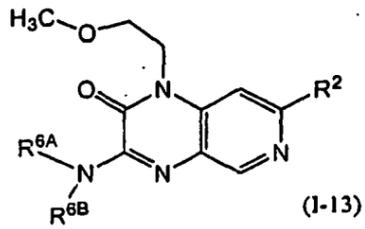
R^8 es alquilo; en el que dicho sustituyente R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, alquenilo, alquinilo, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$ y $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$, en los que dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo y alcoxi; y

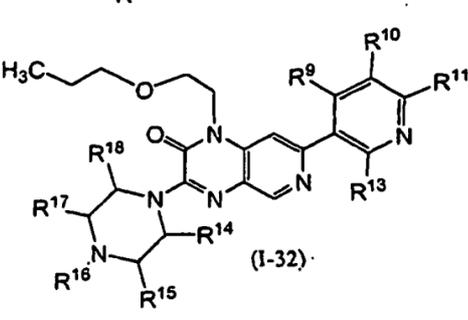
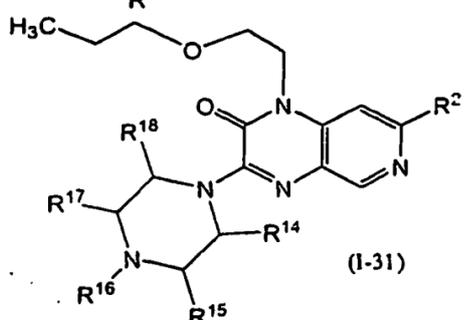
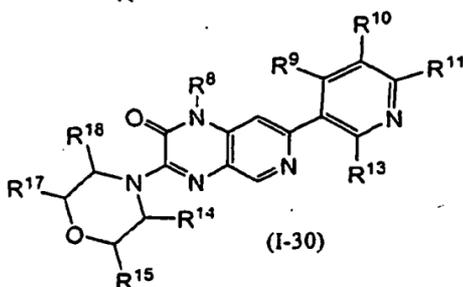
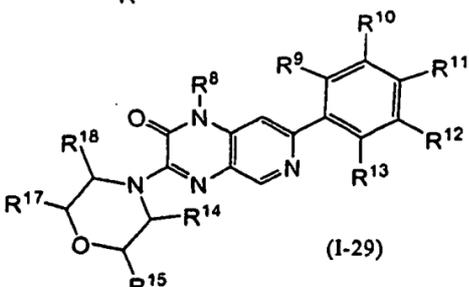
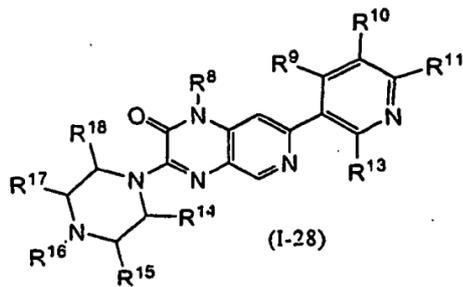
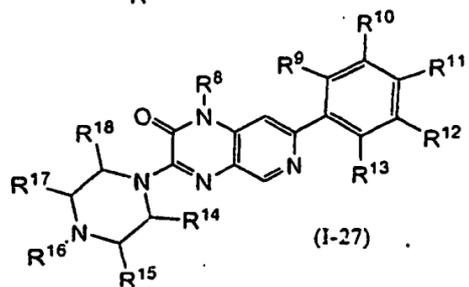
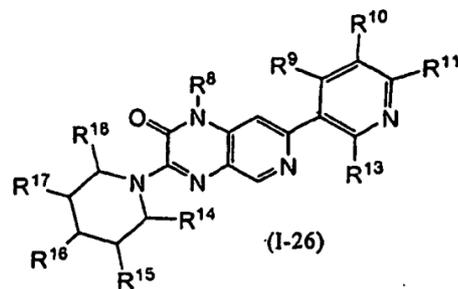
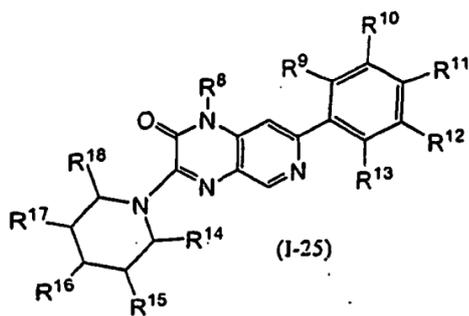
R^{801} y R^{802} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo, en los que (a) cuando dicho alquilo es metilo, dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor, (b) cuando dicho alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi, y (c) dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo R^{801} y R^{802} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.

Las subclases seleccionadas de compuestos de interés que están dentro del alcance de los compuestos de Fórmula I se muestran en la Tabla A, en la que R^2 , R^{6A} , R^{6B} y R^8 son como se han definido para los compuestos de Fórmula I y como se han definido en las diversas realizaciones descritas a lo largo de esta memoria descriptiva. Las realizaciones ilustrativas de estas subclases de compuestos se describen más adelante en la memoria descriptiva.

TABLA A







en las que

5 $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1 a C_4 , $-OR^{201}$ y $-NR^{201}R^{202}$; en los que (a) cuando el alquilo es metilo, el metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, (b) cuando el alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, alcoxi de C_1 a C_2 e hidroxilo; y en los que R^{201} y R^{202} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1 a C_2 ; y

10 $R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ y R^{19} se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo y $-OR^{601}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ y $-C(O)NR^{603}R^{604}$, y R^{601}, R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

15 En otra realización, $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ y R^{13} se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1 a C_4 , $-OR^{201}$ y $-NR^{201}R^{202}$, en los que (a) cuando el alquilo es metilo, el metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, (b) cuando el alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, alcoxi de C_1 a C_2 e hidroxilo; y en los que R^{201} y R^{202} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1 a C_2 .

En otra realización, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino.

- 5 En otra realización, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y $-OR^{601}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ y $-C(O)NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

- 10 En otra realización, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ y $-C(O)NH_2$.

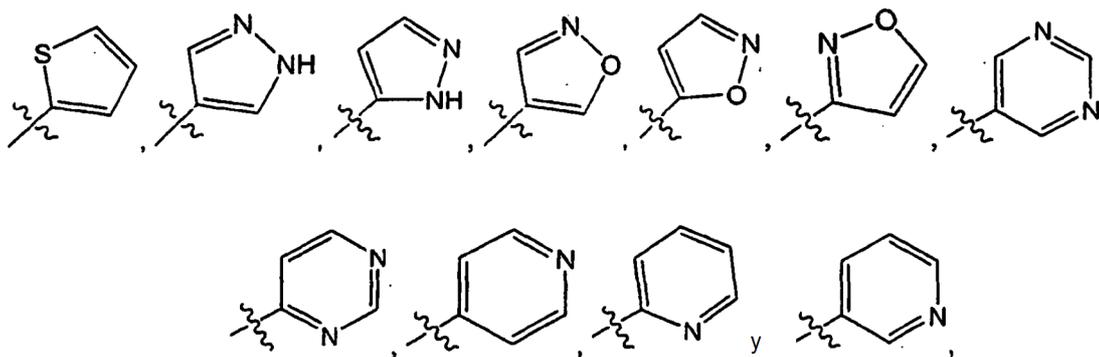
Realizaciones del sustituyente R^2

En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heterociclilo de anillo de 3 a 10 miembros en el que R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

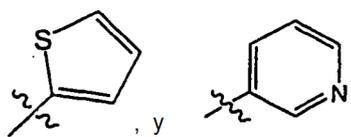
- 15 En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de anillo de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de anillo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 es un heteroarilo de anillo de 5 a 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno.

- 25 En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, piridinilo, triazinilo, imidazilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzofurano y benzodioxolilo. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, benzofurano y benzodioxolilo, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo y piridinilo opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

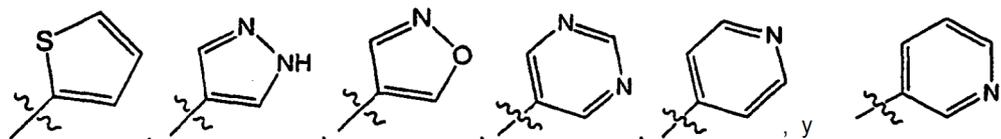
En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo,



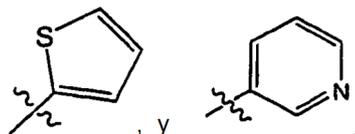
cada uno opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo,



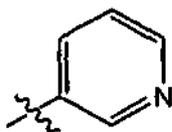
- 35 En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo,



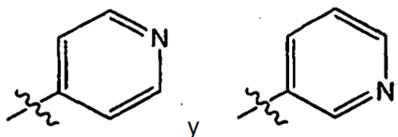
cada uno opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo,



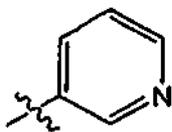
5 cada uno opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y



cada uno opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en



15 cada uno opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización, R^2 es



opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I-1,

20 En una realización de Fórmula I, R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-C(O)NR^{201}R^{202}$, en los que el sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$; en los que R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1 a C_4 .

25 En otra realización de Fórmula I, R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo de C_1 a C_4 , $-OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-C(O)OR^{201}$ y $-C(O)NR^{201}R^{202}$, en los que (a) cuando el alquilo es metilo, el metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, (b) cuando el alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C_1 a C_4 e hidroxilo; y en los que R^{201} y R^{202} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1 a C_2 .

En otra realización de Fórmula I, R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_1 a C_4 , $-OR^{201}$ y $-NR^{201}R^{202}$; en los que (a) cuando el alquilo es metilo, el metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, (b) cuando el alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, alcoxi de C_1 a C_2 e hidroxilo; y en los que R^{201} y R^{202} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1 a C_2 .

En una realización de Fórmula I, R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino. En otra realización de Fórmula I, R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino y dimetilamino.

En una realización de Fórmula I, R^2 está sustituido con uno o más sustituyentes flúor. En otra realización de Fórmula I, R^2 está sustituido con un sustituyente flúor. En otra realización de Fórmula I, R^2 está sustituido con dos sustituyentes flúor.

En una realización de Fórmula I, R^2 está sustituido con metoxi.

En una realización de Fórmula I, R^2 está sustituido en la posición para con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino y dimetilamino. En otra realización de Fórmula I, R^2 está sustituido en la posición para con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi. En otra realización de Fórmula I, R^2 está sustituido en la posición para con metoxi.

En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo de la Tabla A que consiste en la Fórmula I-1, Fórmula I-5, Fórmula I-6 y Fórmula I-11, en las que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{202}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-C(O)NR^{201}R^{202}$, en los que el sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$; en los que R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1 a C_4 . En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo de la Tabla A que consiste en la Fórmula I-1 y la Fórmula I-6, en las que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-C(O)NR^{201}R^{202}$, en los que el sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$; en los que R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1 a C_4 . En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo de la Tabla A que consiste en la Fórmula I-1 y la Fórmula I-5, en las que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, oxi, alcoxi, hidroxilo y carboxi. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo de la Tabla A que consiste en la Fórmula I-1 y la Fórmula I-6, en las que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo y metoxi. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo de la Tabla A que consiste en la Fórmula I-1 y la Fórmula I-6, en las que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo y metoxi.

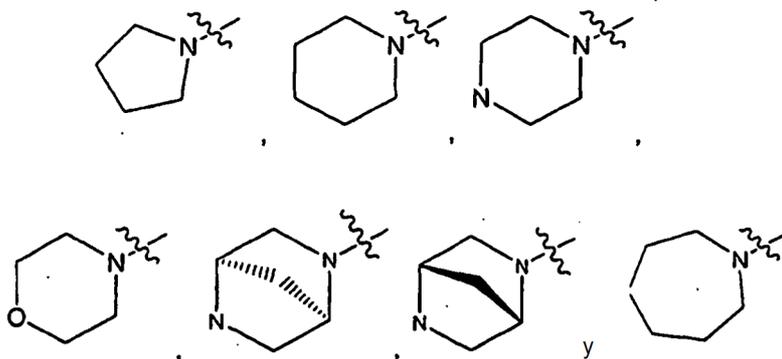
En otra realización de Fórmula I, R^2 es como se ha proporcionado en la Fórmula I-3 en la Tabla A, en la que R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo y metoxi. En otra realización de Fórmula I, el sustituyente R^2 es como se ha proporcionado en la Fórmula I-4 en la Tabla A.

45 Realizaciones del Sustituyente $-NR^{6A}R^{6B}$

En una realización de Fórmula I, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 3 a 14 miembros, parcial o totalmente saturado, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros, parcial o totalmente saturado, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 6 miembros, parcial o totalmente saturado, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

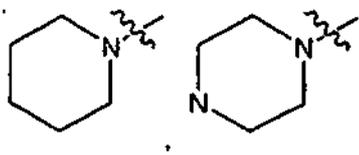
En una realización de Fórmula I, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

En otra realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en



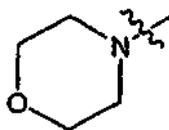
cada uno opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

En otra realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en



5

y



cada uno opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo como se ha proporcionado en la Fórmula I-22.

- 10 En una realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ y $-C(O)NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en los que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilino, haloalquilino, hidroxialquilino, carboxialquilino, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.

- 15
- 20 En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo y $-OR^{601}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ y $-C(O)NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

- 25 En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo y $-OR^{601}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ y $-C(O)NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.
- 30

En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y $-OR^{601}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{OR}^{603}$, $-\text{C(O)R}^{603}$, $-\text{C(O)OR}^{603}$, $-\text{y } -\text{C(O)NR}^{603}\text{R}^{604}$ -, y R^{601} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

5 En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alquilcarboxialquilo, carboxialquilo y aminocarbonilo.

10 En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

15 En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Realizaciones del Sustituyente R^8

20 En una realización de Fórmula I, R^8 es alquilo de C_1 a C_{10} , opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^8 es alquilo de C_1 a C_8 , opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^8 es alquilo de C_1 a C_6 , opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 , opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^8 es etilo, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

25 En una realización de Fórmula I, R^8 está sustituido con $-\text{OR}^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y $-\text{OR}^{801}$, en el que R^{801} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1 a C_6 , en el que (a) cuando el alquilo de C_1 a C_6 es metilo, el metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor, (b) cuando el alquilo de C_1 a C_6 comprende al menos dos átomos de carbono, el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquínilo, haloalquínilo, hidroxialquínilo, carboxialquínilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxi-alcoxi.

30 En otra realización de Fórmula I, R^{801} es alquilo de C_2 a C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi. En otra realización de Fórmula I, R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalcoxi, hidroxilo, y alcoxi. En otra realización de Fórmula I, R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en haloalcoxi y alcoxi. En otra realización de Fórmula I, R^8 es etilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, y alcoxi. En otra realización de Fórmula I, R^8 es etilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en haloalcoxi y alcoxi.

35 En otra realización de Fórmula I, R^8 es alquilo sustituido con $-\text{OR}^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I.

En otra realización de Fórmula I, R^8 es alcoxialquilo, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

45 En otra realización de Fórmula I, R^8 es un alcoxi (de C_1 a C_4)-alquilo (de C_1 a C_4), opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

En otra realización de Fórmula I, R^8 es metoxietilo, como se ha proporcionado en la Fórmula I-13 en la Tabla A.

En otra realización de Fórmula I, R^8 es etoxietilo, como se ha proporcionado en la Fórmula I-14 en la Tabla A.

En otra realización de Fórmula I, R^8 es propoxietilo, como se ha proporcionado en la Fórmula I-15 en la Tabla A.

50 En otra realización de Fórmula I, R^8 es trifluoroetiletotoxi como se ha proporcionado en la Fórmula I-16 en la Tabla A.

Realizaciones Adicionales

Lo siguiente son realizaciones adicionales de los compuestos de Fórmula I. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes son como se han proporcionado en la Fórmula I. Se proporcionan realizaciones adicionales de Fórmula I cuando R^2 , R^{6A} , R^{6B} y R^8 se seleccionan entre las diversas realizaciones proporcionadas anteriormente.

5 **Realizaciones en las que R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, R^2 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros**

En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heterociclilo de anillo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo y heterociclilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I.

10 En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de anillo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo y heteroarilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de anillo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo y heterociclilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 es alcoxialquilo, en el que el alcoxialquilo R^8 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

15 En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, piridinilo e isoquinolinilo, en los que el fenilo, tienilo, piridinilo e isoquinolinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 es un alcoxi (de C_1 a C_4)-alquilo (de C_1 a C_1), en el que el alcoxialquilo R^8 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I.

20 En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo y piridinilo, en el que el R^2 fenilo, tienilo y piridinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo y trifluoroetoxietilo.

25 En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo y trifluoroetiletoxi.

30 En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroxilo, hidroximetilo, etanona, dimetilamino y etilsulfonilo y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo y trifluoroetiletoxi.

35 En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en metoxietilo, etoxietilo y propoxietilo.

En otra realización de Fórmula I, R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido con metoxi, y R^8 es propoxietilo.

En otra realización, R^2 y R^8 son como se ha proporcionado en la Fórmula I-18 de la Tabla A.

Realizaciones en las que R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros, parcial o totalmente saturado y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$

40 En una realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos es un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros, parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I.

45 En otra realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros parcial o totalmente saturado seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I.

50 En otra realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros parcial o totalmente saturado seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I.

En otra realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperadinilo opcionalmente

sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I.

5 En otra realización, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I.

Realizaciones en las que R^2 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros totalmente saturado, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$.

10 En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de anillo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo y heteroarilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos son un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros, parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I; y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I.

15 En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, piridinilo e isoquinolinilo, en los que el fenilo, tienilo, piridinilo e isoquinolinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado en la Fórmula I; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en el que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha proporcionado en la Fórmula I; y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se ha proporcionado en la Fórmula I.

Realizaciones en las que R^2 es fenilo, tienilo o piridinilo, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros parcial o totalmente saturado, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$.

25 En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo y piridinilo, en los que el fenilo, tienilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alqueno, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dichos sustituyentes alquilo y alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{202}$, y $-C(O)OR^{203}$, y R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi;

30 R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros, parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ y $-C(O)NR^{603}R^{604}$; y

40 R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en los que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi; R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$; y R^{801} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo en el que (a) cuando dicho alquilo es metilo, dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor, (b) cuando dicho alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo y alquilo.

En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor.

50 En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo y piridinilo, en los que el fenilo, tienilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-OR^{203}$, y R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo. En otra realización, el fenilo, tienilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, cloro, flúor, metilo, metoxilo, etoxilo, hidroximetilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} , es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo, y diazapinilo, en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{601}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ y $-NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo. En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} , es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $=CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$. En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo en el que el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$.

En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en los que el fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, cloro, flúor, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$, y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$.

En otra realización, R^2 es piridinilo sustituido con metoxi; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$; y R^8 es propoxietilo.

Realizaciones en las que R^2 es fenilo, tienilo o piridinilo, R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo o morfolino, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$

En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo y piridinilo, en los que el fenilo, tienilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenoilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{201}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dichos sustituyentes alquilo y alquenoilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$, y R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi;

R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ y $-C(O)NR^{603}R^{604}$, y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en los que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquinoilo, haloalquinoilo, hidroxialquinoilo, carboxialquinoilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi. R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$; y R^{801} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo en los que (a) cuando dicho alquilo es metilo, dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor, (b) cuando dicho alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo y alquinoilo.

En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor. En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno

al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha proporcionado anteriormente. En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en los que el fenilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha proporcionado anteriormente. En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 es fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo y piperazinilo, en los que el piperadinilo y piperazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha proporcionado anteriormente. En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 es fenilo, opcionalmente sustituido como se ha proporcionado anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperadinilo en el que el piperadinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado anteriormente.

En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 es piridinilo, en el que el piridinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo y piperazinilo, en los que el piperadinilo y piperazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha proporcionado anteriormente.

En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 es piridinilo, en el que el piridinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo, en el que el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado anteriormente.

En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 es piridinilo, en el que el piridinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperadinilo en el que el piperadinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha proporcionado anteriormente.

En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo y piridinilo, en los que el fenilo, tienilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $S(O)_2R^{201}$; en los que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-OR^{203}$; y R^{201} , R^{202} , y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo. En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo y piridinilo, en los que el fenilo, tienilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, cloro, flúor, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo; morfolinilo y diazapinilo, en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR^{601}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que dicho sustituyente alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{306}$ y $-NR^{603}R^{604}$, y R^{601} , R^{602} , R^{603} , y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

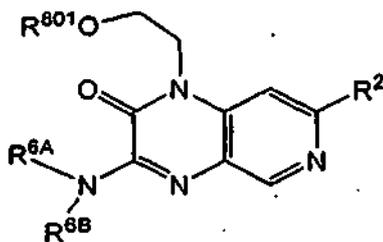
En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo; en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH=C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en los que el fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dichos sustituyentes alquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

- seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$; y R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi;
- 5 R^{6B} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
- 10 entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ y $-NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en los que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilinilo, haloalquilinilo, hidroxialquilinilo, carboxialquilinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.
- 15 En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en los que el fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halógeno, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-OR^{203}$;
- 20 R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{601}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ y $-NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.
- 25 En otra realización, R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en los que el fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, cloro, flúor, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$, y
- 30 R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$.
- 35 En otra realización, R^8 es etilo sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y propilo en los que dichos metilo, etilo y propilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en los que el fenilo y piridinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, cloro, flúor, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$, y
- 40 R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$.
- 45 En otra realización, R^2 es piridinilo sustituido con metoxi, y R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo, en el que el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$; y R^8 es propoxietilo.

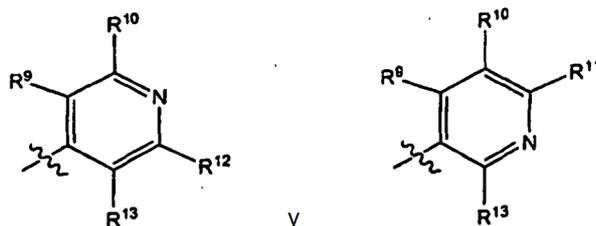
Realizaciones de Fórmula I-12

En una realización, la invención comprende compuestos que tienen la estructura de Fórmula I-12 de la Tabla A:



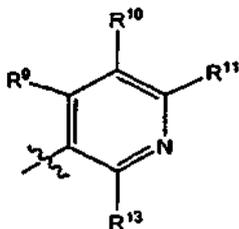
en la que:

- 5 R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$ y $-S(O)_2R$; en los que dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$.
- 10 R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi y $-C(O)NH_2$;
- 15 R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, cicloalquilo, arilo y heterociclilo, en los que (a) dichos sustituyentes alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, y (b) dichos sustituyentes arilo y heterociclilo R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{601}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ y $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;
- 20 R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo, en los que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi, y (b) dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo R^{601} y R^{602} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxi-alcoxi; y
- 25 R^{801} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, y metilo, etilo y propilo, en los que dichos metilo, etilo y propilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor.
- 35 En otra realización de Fórmula I-12, R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-OR^{203}$, y R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.
- 40 En otra realización de Fórmula I-12, R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, cloro, flúor, metilo, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.
- En otra realización de Fórmula 1-12, el piridinilo R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en



en las que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquilamino, aminosulfonilo y alquilsulfonilo.

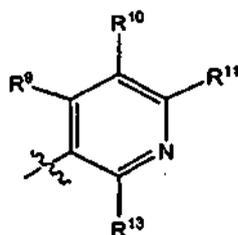
En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



5

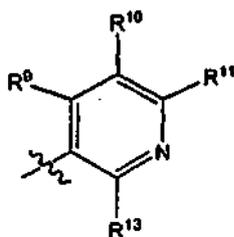
en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquilamino, aminosulfonilo y alquilsulfonilo.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



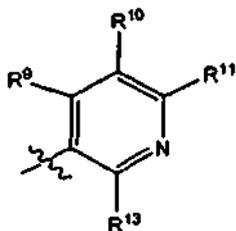
10 en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



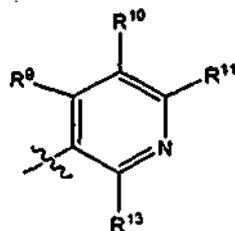
15 en la que al menos uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



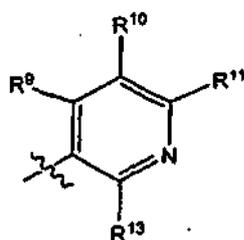
20 en la que cada uno de R^9 , R^{10} y R^{13} es hidrógeno, y R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



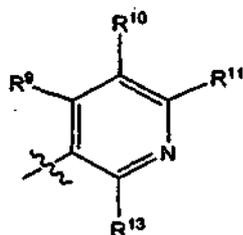
en la que cada uno de R^9 , R^{10} y R^{13} es hidrógeno, y R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi y $-N(CH_3)_2$.

5 En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



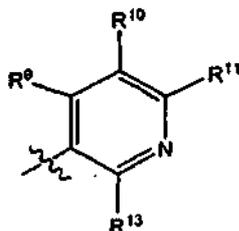
en la que cada uno de R^9 , R^{10} y R^{13} es hidrógeno, y R^{11} es metoxi.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



- 10 en la que cada uno de R^9 , R^{10} y R^{13} es hidrógeno, y R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ y $-NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquínilo, haloalquínilo, hidroxialquínilo, carboxialquínilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.
- 15
- 20

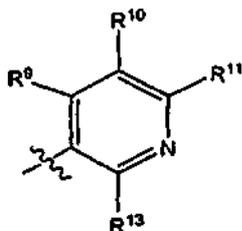
En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro,

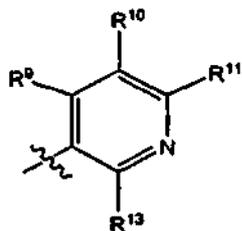
flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR^{601}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

En otra realización de Fórmula I-12, el R^2 piridinilo, tiene la estructura



en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



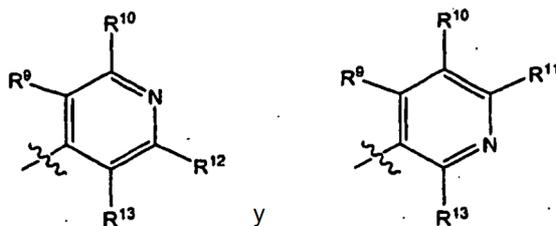
en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ y $-NR^{603}R^{604}$, y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en los que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquínilo, haloalquínilo, hidroxialquínilo, carboxialquínilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-OR^{203}$, y R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{601}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ y $-NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

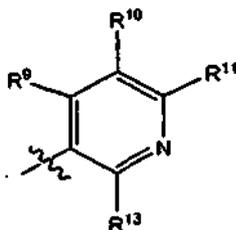
5 En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R² puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, cloro, flúor, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ y -S(O)₂CH₂(CH₃); R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en los que el pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH y -C(O)NH₂.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R² se selecciona entre el grupo que consiste en



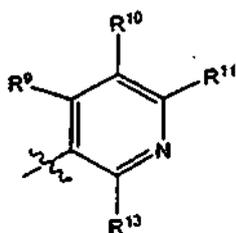
10 en las que R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquilamino, aminosulfonilo y alquilsulfonilo; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH y -C(O)NH₂.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R² tiene la estructura



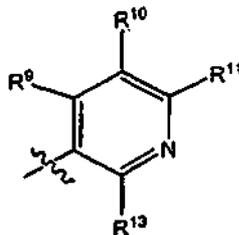
20 en la que cada uno de R⁹, R¹⁰ y R¹³ es hidrógeno; R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, cloro, flúor, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, -C(O)CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ y -S(O)₂CH₂(CH₃); R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH y -C(O)NH₂; y R⁶⁰¹ es propilo.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R² tiene la estructura



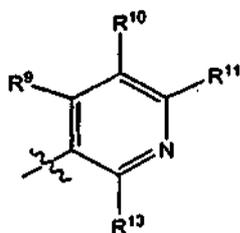
30 en la que uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ es metoxi y el resto de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son hidrógeno; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH y -C(O)NH₂; y R⁶⁰¹ es propilo.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R² tiene la estructura



- 5 en la que uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ es metoxi y el resto de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son hidrógeno; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo, en el que el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH y -C(O)NH₂.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R² tiene la estructura



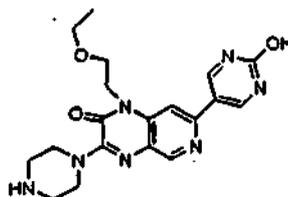
- 10 en la que uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ es metoxi y el resto de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son hidrógeno; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo, en el que el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃ y -CH₂C(O)OH.

15 C. Isómeros

- Cuando está presente un centro asimétrico en un compuesto de Fórmulas (I) a (I-32), el compuesto puede existir en forma de enantiómeros o diastereómeros. En una realización, la presente invención comprende formas enantioméricas y mezclas, incluyendo mezclas racémicas de los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32). En otra realización, la presente invención comprende formas diastereoméricas (diastereómeros individuales y mezclas de los mismos) de compuestos de Fórmulas (I) a (I-32). Cuando un compuesto de Fórmulas (I) a (I-32) contiene un grupo o resto alqueno, pueden surgir isómeros geométricos.

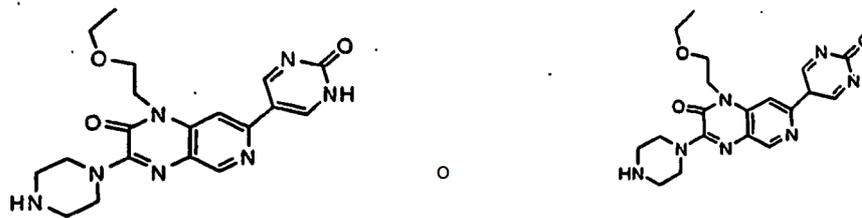
D. Formas Tautoméricas

La presente invención comprende las formas tautoméricas de compuestos de Fórmulas (I) a (I-32). Por ejemplo, una forma tautomérica del siguiente compuesto:



25

puede representarse por:



Las diversas proporciones de los tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los diversos sustituyentes en la molécula, así como de la técnica de cristalización particular usada para aislar un compuesto.

E. Sales

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, puede ser ventajosa una sal del compuesto debido a una o más propiedades físicas de la sal, tales como mayor estabilidad farmacéutica a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, también puede usarse una sal de un compuesto como ayudante en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.
- 10 Cuando se desea administrar una sal a un paciente (a diferencia de, por ejemplo, como se usa en un contexto *in vitro*), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de Fórmulas (I) - (I-32) con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto de partida. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.
- 15
- 20 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención, cuando es posible, incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácidos acético, benzenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, por ejemplo, las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterociclo, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos.
- 25
- Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolate, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.
- 30
- 35 En otra realización, los ejemplos de sales de adición adecuadas formadas incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.
- 40 En otra realización, las sales representativas incluyen benzenosulfonato, hidrobromuro y clorhidrato.
- Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.
- 45 En otra realización, las sales de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

Pueden fabricarse sales orgánicas a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden estar cuaternizados con agentes

tales como haluros de alquilo inferior (de C₁ a C₆) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

- 5 En una realización, las sales de los compuestos de la presente invención incluyen sales de ácido clorhídrico (HCl), sales trifluoroacetato (CF₃COOH o "TFA"), sales mesilato y sales tosilato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden prepararse por uno o más de tres procedimientos:

- 10 (i) hacer reaccionar el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I)-(I-32) con el ácido o base deseada;
 (ii) retirar un grupo protector lábil para ácidos o bases a partir de un precursor adecuado del compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I)-(I-32) o abrir el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseada; y
 (iii) convertir una sal de compuesto de Formulas (I) a (I-32) en otra por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

- 15 Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

F. Fabricación de un medicamento para tratamiento

- 20 La presente invención comprende adicionalmente el o los compuestos usados de las fórmulas (I) a (I-32) en la fabricación de un medicamento para tratar una afección en un sujeto que tenga o sea susceptible a tener dicha afección.

En una realización, el tratamiento es tratamiento preventivo. En otra realización, el tratamiento es tratamiento paliativo. En otra realización, el tratamiento es tratamiento restaurador.

- 25 En otra realización, la afección es una afección mediada por PDE5. En otra realización, la afección es una afección mediada por GMPc. Una afección en la que, por ejemplo, GMPc insuficiente es un componente principal, y cuya producción o acción se modula en respuesta a la enzima PDE5, se consideraría por lo tanto un trastorno mediado por GMPc.

- 30 Las afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, afecciones cardiovasculares, afecciones metabólicas, afecciones del sistema nervioso central, afecciones pulmonares, disfunción sexual, dolor y disfunción renal.

- 35 En otra realización, la afección es una afección cardiovascular seleccionada del grupo que consiste en hipertensión (incluyendo hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica aislada, hipertensión asociada con diabetes, hipertensión asociada con aterosclerosis e hipertensión renovascular); complicaciones asociadas con la hipertensión (incluyendo daño orgánico vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, apoplejía, glaucoma y función renal alterada); insuficiencia valvular; angina estable, inestable y variante (Prinzmetal); enfermedad vascular periférica; infarto de miocardio; apoplejía (incluyendo recuperación de apoplejía); enfermedad tromboembólica; reestenosis; arteriosclerosis; aterosclerosis; angioestenosis después de derivación; angioplastia (incluyendo angioplastia transluminal percutánea y angioplastia coronaria transluminal percutánea); hiperlipidemia; vasoconstricción hipóxica; vasculitis (incluyendo síndrome de Kawasaki); insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca ventricular derecha e hipertrofia ventricular izquierda); fenómeno de Raynaud; preeclampsia; alta presión sanguínea inducida por embarazo; cardiomiopatía; y trastornos oclusivos arteriales.

En otra realización, la afección es hipertensión.

- 45 En otra realización, la afección es hipertensión pulmonar.

En otra realización, la afección es hipertensión arterial pulmonar.

En otra realización, la afección es insuficiencia cardíaca.

En otra realización, la afección es insuficiencia cardíaca diastólica.

En otra realización, la afección es insuficiencia cardíaca sistólica.

- 50 En otra realización, la afección es angina.

En otra realización, la afección es trombosis.

En otra realización, la afección es apoplejía.

5 En otra realización, la afección es una afección asociada con disfunción endotelial (incluyendo afecciones seleccionadas del grupo que consisten en lesiones ateroscleróticas, isquemia miocárdica, isquemia periférica, insuficiencia valvular, hipertensión arterial pulmonar, angina, coágulos, complicaciones vasculares después de derivación vascular, dilatación vascular, repermeabilización vascular y trasplante de corazón).

10 En otra realización, la afección es una afección metabólica seleccionada del grupo que consiste en Síndrome X (también conocido como síndrome metabólico); diabetes (incluyendo diabetes de tipo I y tipo II); resistencia a la insulina; síndromes de la resistencia a la insulina (incluyendo trastornos del receptor de insulina, síndrome de Rabson-Mendenhall, leprechaunismo, síndrome de Kobberling-Dunning, síndrome de Seip, síndrome de Lawrence, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario, somatostatina, diabetes Lipoatrófica, diabetes inducida por toxina de células β ; enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad idiopática de Addison); tolerancia alterada a la glucosa; complicaciones diabéticas (incluyendo gangrena diabética, artropatía diabética, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis diabética, dermatopatía diabética, neuropatía diabética, neuropatía diabética periférica, catarata diabética y retinopatía diabética); hiperglucemia y
15 obesidad.

En otra realización, la afección es resistencia a la insulina.

En otra realización, la afección es nefropatía.

20 En otra realización, la afección es una afección del sistema nervioso central seleccionada del grupo que consiste en demencia, incluyendo demencia vascular y demencia inducida por SIDA; traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal; lesión traumática del cerebro; daño neuronal hipoglucémico; traumatismo craneo cerebral; infarto cerebral; accidente cerebrovascular; trastornos de concentración; trastornos degenerativos crónicos, incluyendo enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson, incluyendo enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; esclerosis lateral amiotrófica; esclerosis amiolateral; enfermedad de Huntington, incluyendo Corea de Huntington; espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones; síndrome de piernas inquietas; esclerosis múltiple; enfermedad de Creutzfeld-Jacob, trastornos del sueño, incluyendo narcolepsia; trastornos cognitivos, incluyendo trastornos cognitivos relacionados con la esquizofrenia, psicosis, esquizofrenia; abstinencia de sustancias, incluyendo abstinencia de sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepina, cocaína, sedantes, hipnóticos; ansiedad, incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad social, trastorno del pánico, trastorno de estrés posttraumático y trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la conducta; trastornos anímicos; incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares; neuralgia del trigémino, pérdida de audición, tinitus, emesis, edema cerebral, disquinesia tardía y migraña, incluyendo cefalea de migraña.

En otra realización, la afección es enfermedad de Alzheimer.

35 En otra realización, la afección es enfermedad de Parkinson.

En otra realización, la afección es esclerosis amiolateral.

En otra realización, la afección es infarto cerebral.

En otra realización, la afección es un trastorno de la concentración.

En otra realización, la afección es apoplejía.

40 En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente: la fabricación de un medicamento para promover la recuperación funcional después de lesión cerebral. En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente: la fabricación de un medicamento para promover la recuperación funcional después de traumatismo craneo cerebral. En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente: la preparación de un medicamento para promover la recuperación funcional después de apoplejía. (Ren, J.N., Finklestein, S.P., Tate, B., Stephenson, D.T., Seeger, T.F.; y Menniti, F.S. The PDE5 inhibitor sildenafil improves functional recovery after middle cerebral artery occlusion in rats: mechanism of action? 582.15 Society for Neuroscience, 36th Annual Meeting 2006).

50 En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente: la preparación de un medicamento para promover la neurorestauración, incluyendo neurorestauración después de apoplejía, tal como neurorestauración después de apoplejía relacionada con injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG); neurorestauración después del lesión cerebral traumática; neurorestauración después de isquemia cerebral, incluyendo isquemia cerebral relacionada con CABG; neurorestauración relacionada con demencia de multiinfarto; y neurorestauración relacionada con demencia pos-CABG.

En otra realización, la afección es un trastorno de la concentración.

En otra realización, la afección es una afección pulmonar seleccionada del grupo que consiste en asma; distrés respiratorio agudo; fibrosis quística; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; bronquitis y obstrucción pulmonar reversible crónica.

5 En otra realización, la afección es dolor. En otra realización, la afección es dolor agudo. Los ejemplos del dolor agudo incluyen dolor agudo asociado con lesión o cirugía. En otra realización, la afección es dolor crónico. Los ejemplos de dolor crónico incluyen dolor neuropático (incluyendo neuralgia postherpética y dolor asociado con neuropatía periférica de cáncer o diabética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda (incluyendo dolor asociado con discos intervertebrales rotos o herniados o anomalías de las articulaciones de las fascias lumbares, articulaciones sacro iliacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior), cefalea, dolor de cáncer (incluyendo dolor relacionado con tumor tal como dolor de hueso, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con terapia del cáncer (incluyendo síndrome postquimioterapéutico, síndrome de dolor postquirúrgico crónico, síndrome post radiación, dolor asociado con inmunoterapia o dolor asociado con terapia hormonal), dolor artrítico (incluyendo dolor de osteoartritis y artritis reumatoide) dolor postquirúrgico crónico, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía de VIH, dolor de miembro fantasma, dolor central postapoplejía y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia vitamínica. En otra realización, la afección es dolor nociceptivo (incluyendo dolor de traumatismo del sistema nervioso central, esguinces/presiones, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda), dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor de cáncer y dolor de espalda). En otra realización, la afección es dolor asociado con inflamación (incluyendo dolor artrítico (tal como dolor de osteoartritis y enfermedad reumatoide), espondilitis anquilosante, dolor visceral (incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, trastorno funcional del intestino, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable, síndrome de dolor abdominal funcional, enfermedad de Crohn, ileítis, colitis ulcerosa, dismenorrea, cistitis, pancreatitis y dolor pélvico). En otra realización, la afección es dolor resultante de trastornos músculo esqueléticos (incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y pimoiositis). En otra realización, la afección se selecciona del grupo que consiste en dolor cardíaco y vascular (incluyendo dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, escleroderma e isquemia de músculo esquelético). En otra realización, la afección se selecciona del grupo que consiste en dolor de la cabeza (incluyendo migraña tal como migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en acúmulos, cefalea de tipo tensión, cefalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares; dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, glosodinia y dolor miofascial temporomandibular.

35 En otra realización, la afección es disfunción sexual (incluyendo disfunción sexual seleccionada del grupo que consiste en impotencia (orgánica o psíquica); disfunción eréctil masculina; disfunción clitorídea; disfunción sexual después de lesión de la médula espinal; trastorno de la excitación sexual femenina; disfunción orgásmica sexual femenina; trastorno de dolor sexual femenino; y trastorno del deseo sexual hipoactivo femenino).

En otra realización, la afección es disfunción eréctil masculina.

40 En otra realización, la afección es disfunción renal (incluyendo disfunción renal seleccionada del grupo que consiste en insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica; nefropatía (tal como nefropatía diabética); trastornos tubulointersticiales; glomerulopatía; y nefritis. En otra realización, la afección es una afección de cáncer seleccionada del grupo que consiste en caquexia cancerosa; metástasis tumoral y neoplasia.

En otra realización, la afección es osteoporosis.

45 En otra realización, la afección es una afección gastrointestinal seleccionada del grupo que consiste en esófago en cascanueces; fisura anal; trastornos de motilidad del intestino; síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn y hemorroides. En otra realización, la afección es una afección urológica seleccionada el grupo que consiste en vejiga hiperactiva; obstrucción de salida de la vejiga; incontinencia e hiperplasia prostática benigna.

En otra realización, la afección es una afección cutánea, seleccionada de psoriasis; urticaria y necrosis cutánea.

En otra realización, la afección es una afección oftálmica seleccionada de enfermedad retinal; degeneración macular y glaucoma.

En otra realización, la afección es intolerancia a nitratos.

50 En otra realización, la afección es calvicie.

En otra realización, la afección es una afección ginecológica seleccionada del grupo que consiste en dismenorrea (primaria y secundaria); infertilidad y parto prematuro. En otra realización, la afección es dismenorrea secundaria.

55 En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente procedimientos para inducir pérdida de peso o mantenimiento de pérdida de peso en un sujeto administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I) a (I-32).

G. Sujetos

Los procedimientos y compuestos de la presente invención son adecuados para su uso con, por ejemplo, sujetos mamíferos tales como seres humanos, otros primates (por ejemplo, monos, chimpancés), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, caballos), animales de granja (por ejemplo, cabras, ovejas, cerdos, vacas), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas) y animales salvajes y de zoológico (por ejemplo, lobos, osos, ciervos). En una realización, el sujeto es un sujeto mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

H. Mecanismo sugeridos como hipótesis

Sin quedar ligado a una teoría particular se plantea la hipótesis de que los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) son inhibidores de la enzima PDE5. Se plantea la hipótesis además de que los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) inhiben la acción de la enzima PDE5 lo que conduce a un aumento en los niveles de GMPc intracelular. Este aumento en los niveles de GMPc intracelular reduce la señalización de calcio intracelular, que a su vez da como resultado relajación del músculo liso vascular y una reducción en la presión sanguínea.

I. Administración y Dosificación

Típicamente, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva se administra en una cantidad eficaz para inhibir PDE-5. Los compuestos de la presente invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada para dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridas para prevenir o detener el progreso o para tratar la afección médica se determinan fácilmente por un experto en la materia usando enfoques preclínicos y clínicos familiares para la técnica médica.

El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. De este modo el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de las Fórmulas (I) a (I-32) (administrado en una dosis única o dosis divididas) es típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de las Fórmulas (I) a (IX) es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg del compuesto de Fórmulas (I) a (I-32) por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones farmacéuticas unitarias pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces al día (típicamente no más de 4 veces). Pueden usarse típicamente múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo o, en otra realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante.

J. Uso en la Preparación de un Medicamento

En una realización, la presente invención comprende los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) para su uso como un medicamento (tal como un comprimido farmacéutico unitario o una cápsula farmacéutica unitaria). Se entiende que el medicamento puede estar en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y/u otros principios activos.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) para su uso como un medicamento (tal como un comprimido farmacéutico unitario o una cápsula farmacéutica unitaria) para su uso al tratar una o más de las afecciones previamente identificadas en las secciones anteriores que analizan los procedimientos de tratamiento.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión.

K. Composiciones farmacéuticas

Para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) puede administrarse como compuesto por sí mismo. Como alternativa, también pueden administrarse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32). En otra realización, los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden administrarse como una mezcla de compuesto por sí misma y una o más sales

farmacéuticamente aceptables del compuesto por sí mismas.

En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) presentadas con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos y puede formularse con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05 % a 95 % en peso de los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32). Los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden acoplarse con polímeros adecuados como vehículos farmacológicos dirigibles. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada para una vía tal y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones de las Fórmulas (I) a (I-32), por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, vía rectal, vía parenteral o vía tópica.

La administración oral de una forma de dosis sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, plastillas o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en una forma de polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosis oral es sub-lingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En tales formas farmacéuticas sólidas, los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes o pueden prepararse con revestimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede ser en forma de dosis líquida. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica (por ejemplo, agua). Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saporíferos (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. "Administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, por vía intraperitoneal, inyecciones intramusculares, inyecciones intrasternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión, agentes humectantes y/o de suspensión adecuados.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejora la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran por un dispositivo transdérmico, la administración puede conseguirse usando un parche de tipo liberación prolongada y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, colirio en el que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en vehículo adecuado. Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente de pulverización de bomba que se aprieta o bombea por el paciente o como una presentación de pulverización de aerosol a partir de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis rectal. Tal forma de dosis rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio.

También pueden usarse otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tal como formulación eficaz y procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores con respecto a formulaciones eficaces y procedimientos de administración se conocen bien en la técnica y se describen en los libros de texto convencionales. La formulación de fármacos se analiza en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe, y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

L. Combinaciones y Terapia de Combinación

Pueden usarse uno o más compuestos de la presente invención, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o patologías analizadas anteriormente. El compuesto o los compuestos de la presente invención u otro agente o agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente (en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas separadas) o secuencialmente. En consecuencia, en una realización, la presente invención comprende procedimientos para tratar una afección en un sujeto que tiene o

es susceptible de tener una afección tal administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otra realización, la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32), uno o más agentes terapéuticos adicionales y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Por ejemplo, en una realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden administrarse con aspirina.

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más diuréticos. Los ejemplos de diuréticos adecuados incluyen hidroclorotiazida (tal como MRICROZIDE™ o ORETIC™), hidroflumetiazida (tal como SALURON™), bemetanida (tal como BUMEX™), torsemida (tal como DEMADEX™),
10 metolazona (tal como ZAROXOLYN™), clorotiazida (tal como DIURIL™, ESIDRIX™ o HIDRODIURIL™), triamtereno (tal como DYRENIUM™), ácido etacrínico (tal como EDECRIN™), clortalidona (tal como HYGROTON™), furosemida (tal como LASIX™), indapamida (tal como LOZOL™) o amilorida (tal como MIDAMOR™ o MODURETIC™).

En una realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina adecuados incluyen quinapril (tal como ACCUPRIL™), perindopril (tal como ACEON™), captopril (tal como CAPOTEN™), enalapril (tal como VASOTEC™), ENALAPRILAT™, ramipril (tal como ALTACET™), cilazapril, delapril, fosenopril (tal como MONOPRIL™), zofenopril, indolapril, benazepril (tal como LOTENSIN™), lisinopril (tal como PRINIVIL™ y ZESTRIL™), espirapril, trandolapril (tal como MAVIK™), perindep, pentopril, moexipril (tal como UNIVASC™), fasidotril, S-alimercaptocaptopril y pivopril.

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más bloqueadores del receptor de angiotensina II. Los ejemplos de bloqueadores del receptor de angiotensina II adecuados incluyen candesartan (tal como ATACAND™), eprosartan (tal como TEVETEN™), irbesartan (tal como AVEPRO™), losartan (tal como COZAAR™), olmesartan, medoxomilo de olmesartan (tal como BENICAR™),
20 tasosartan, telmisartan (tal como MICARDIS™), valsartan (tal como DIOVAN™), zolasartan, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA 657 y TA-606.

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más bloqueadores del canal de calcio, los ejemplos de bloqueadores del canal de calcio adecuados incluyen nifedipina (tal como ADALAT™, ADALAT CC™ y PROCARDIA™), verapamilo (tal como CALAN™, COVERA-HS™, ISOPTIN SR™ y VERELAN™), diltiazem (tal como CARDIZEM™, CARDIZEM CD™, CARDIZEM LA™, CARDIZEM SR™, DILACOR™, TIAMATE™ y TIAZAC™), isradipina (tal como DYNACIRC™ y DYNACIRC CR™), amlodipina (tal como NORVASC™), felodipina (tal como PLENDIL™), nisoldipina (tal como SULAR™), bepridilo (tal como VASCOR™),
30 vatanidipina, clevidipina, lercanidipina, dilitiazem y NNC-55-0396.

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más bloqueadores beta. Los ejemplos de bloqueadores beta adecuados incluyen timolol (tal como BLOCARDEN™), carteolol (tal como CARTROL™), carvedilol (tal como COREG™), nadolol (tal como CORGARD™), propranolol (tal como INNOPRAN XL™), betaxolol (tal como KERLONE™), penbutolol (tal como LEVATOL™), metoprolol (tal como LOPRESSORTM y TOPROL-XL™), atenolol (tal como TENORMIN™), pindolol (tal como VISKEN™) y bisoprolol.

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más bloqueadores alfa. Los ejemplos de bloqueadores alfa adecuados incluyen prazosina, doxazosina (tal como CARDURA™), fenoxibenzamina (tal como DIBENZYLIN™), terazosina (tal como HYTRIN™), CDRI-93/478 y CR-2991.

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más bloqueadores alfa-beta. Un ejemplo de bloqueador alfa-beta adecuado es labetalol (tal como NORMODYNE™ o TRANDATE™).

45 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más antagonistas del receptor de aldosterona. Los ejemplos de antagonistas del receptor de aldosterona adecuados incluyen eplerenona (tal como INSPRA™) o espironolactona (tal como ALDACTONE™).

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de renina. Los ejemplos de inhibidores de renina adecuados incluyen aliskiren (SPP 100), SPP-500/600 e
50 YS-004-39.

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más antiadrenérgicos centrales. Los ejemplos de antiadrenérgicos centrales adecuados incluyen metildopa (tal como ALDOMET™), clonidina (tal como CATAPRES™ o CATAPRES-TTS™), guanfacina (tal como TENEX™) y guanabenz (tal como WYTENSIN™).

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más glucósidos / agentes inotrópicos. Un ejemplo de glucósido / agente inotrópico es digoxina (tal como LANOXIN™).

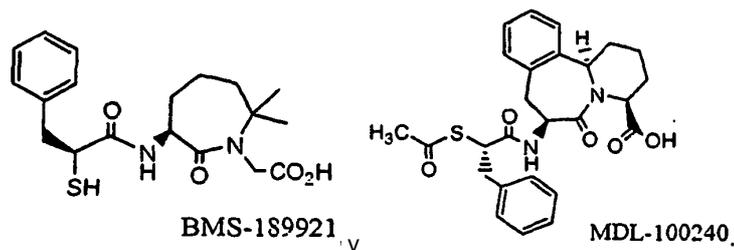
En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más péptidos natriuréticos de tipo B humanos (hBNP) tales como nesiritida (tal como NATRECOR™).

- 5 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más nitratos orgánicos o un donador de NO. "Donador de óxido nítrico" se refiere a un compuesto que dona, libera y/o transfiere directa o indirectamente una especie de monóxido de nitrógeno y/o estimula la producción endógena de óxido de nitrógeno o factor relajante derivado del endotelio (EDRF) *in vivo* y/o eleva los niveles endógenos de óxido nítrico o EDRF *in vivo*. También incluye compuestos que son sustratos para sintasa de óxido nítrico. Los ejemplos de donadores de óxido nítrico adecuados incluyen S-nitrosotioles, nitritos, nitratos, N-oxo-N-nitrosaminas, SPM3672, SPM5185, SPM5186 y análogos de los mismos, nitroprusida sódica, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, molsidomina, SIN-1 y sustratos de las diversas isoenzimas de sintasa de óxido nítrico.

- 15 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más activadores de guanilato ciclasa solubles ("sGCα"). Un ejemplo de un activador de guanilato ciclasa soluble adecuado es BAY-41-8543.

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más agonistas de bradiquinina.

- 20 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de endopeptidasa neutra. Los ejemplos de inhibidores de endopeptidasa neutra incluyen omapatrilat, fasidotril, mixanprilo, sampatrilat, Z13742A,



En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más antagonistas de endotelina. Los ejemplos de antagonistas de endotelina adecuados incluyen ambrisentan, darusentan, J-104132, SPP-301, TBC-3711, YM-62899, YM-91746 y BMS-193884.

- 25 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa. Los ejemplos de inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa adecuados incluyen fluvastatina (tal como LESCOL™), atorvastatina (tal como LIPITOR™), lovastatina (tal como ALTOCOR™ o MEVACOR™), pravastatina (tal como PRAVACHOL™), rosuvastatina (tal como CRESTOR™) y simvastatina (tal como ZOCOR™).

- 30 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con niacina o uno o más derivados de ácido nicotínico. Los ejemplos de derivados de ácido nicotínico o niacina adecuados incluyen NIACOR™, NIASPAN™, NICOLAR™ y SLO-NIACIN™.

- 35 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más derivados de ácido fibrótico. Los ejemplos de derivados de ácido fibrótico adecuados incluyen clofibrato (tal como ATROMID-S™), gemfibrozilo (tal como LOPID™) y fenofibrato (tal como TRICOR™).

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más secuestrantes de ácido biliar. Los ejemplos de secuestrantes de ácido biliar adecuados incluyen colestipol (tal como COLESTID™), colestiramina (tal como LOCHOLEST™, PREVALITE™, QUESTRAN™ y QUESTRAN LIGHT™), colesevelam (tal como WELCHOL™).

- 40 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de absorción de colesterol. Un ejemplo de un inhibidor de absorción de colesterol adecuado es ezetimibe (tal como ZETIA™).

- 45 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de proteína de transporte de colesterol éster. Un ejemplo de un inhibidor de proteína de transporte de colesterol éster adecuado es torcetrapib.

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores del cotransportador de ácido biliar dependiente de sodio apical. Los ejemplos de inhibidores del cotransportador de ácido biliar dependiente de sodio apical adecuados incluyen SD-5613, AZD7806 y 264W94.

5 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de alfa glucosidasa. Los ejemplos de inhibidores de alfa glucosidasa adecuados incluyen miglitol (tal como GLYSET™) y acarbosa (tal como PRECOSE™).

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con una o más biguanidas. Los ejemplos de biguanidas adecuadas incluyen rosiglitazona (tal como AVANDAMET™) y metformina (tal como GLUCOPHAGE™ y GLUCOPHAGE XR™).

10 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con una o más insulinas. Los ejemplos de insulinas adecuadas incluyen HUMALOG™, HUMALOG 50/50™, HUMALOG 75125™, HUMULIN 50/50™, HUMALIN 75/25™, HUMALIN L™, HUMALIN N™, HUMALIN R™, HUMALINRU-500™, HUMALIN U™, ILETIN II LENTE™, ILETIN II NPH™, ILETIN II REGULAR™, LANTUS™, NOVOLIN 70/30™, NOVILIN N™, NOVILIN R™, NOVOLOG™, VELOSULIN BR™ y EXUBERA™.

15 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con una o más meglitinidas. Los ejemplos de meglitinidas adecuadas incluyen repaglinida (tal como PRANDIN™) y nateglinida (tal como STARLIX™).

20 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con una o más sulfonilureas. Los ejemplos de sulfonilureas adecuadas incluyen glibepirida (tal como AMARYLT™), gliburida (tal como DIABETA™, GLYNASE PRESTAB™ o MICRONASE™) y glipizida (tal como GLUCOTROL™ y GLUCOTROL XL™).

En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con una o más tiazolidinedionas. Los ejemplos de tiazolidinedionas adecuadas incluyen pioglitazona (tal como ACTOS™) y rosiglitazona (tal como AVANDIA™).

25 En otra realización, uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más ligandos de alfa-2-delta. Los ejemplos de ligandos de alfa-2-delta adecuados incluyen gabapentina, pregabalina (tal como LYRICA™), ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il] acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (1 σ ,3 σ ,5 σ)-(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-Clorofenoxi)pralina, y (2S,4S)-4-(3-Fluorobencil)pralina.

40 M. Kits

La presente invención comprende adicionalmente kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento o prevención descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

40 En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) y un antagonista del receptor de angiotensina II.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) y un antagonista del receptor de aldosterona.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (I-32) y un donador de NO.

45 N. Preparaciones de Compuestos

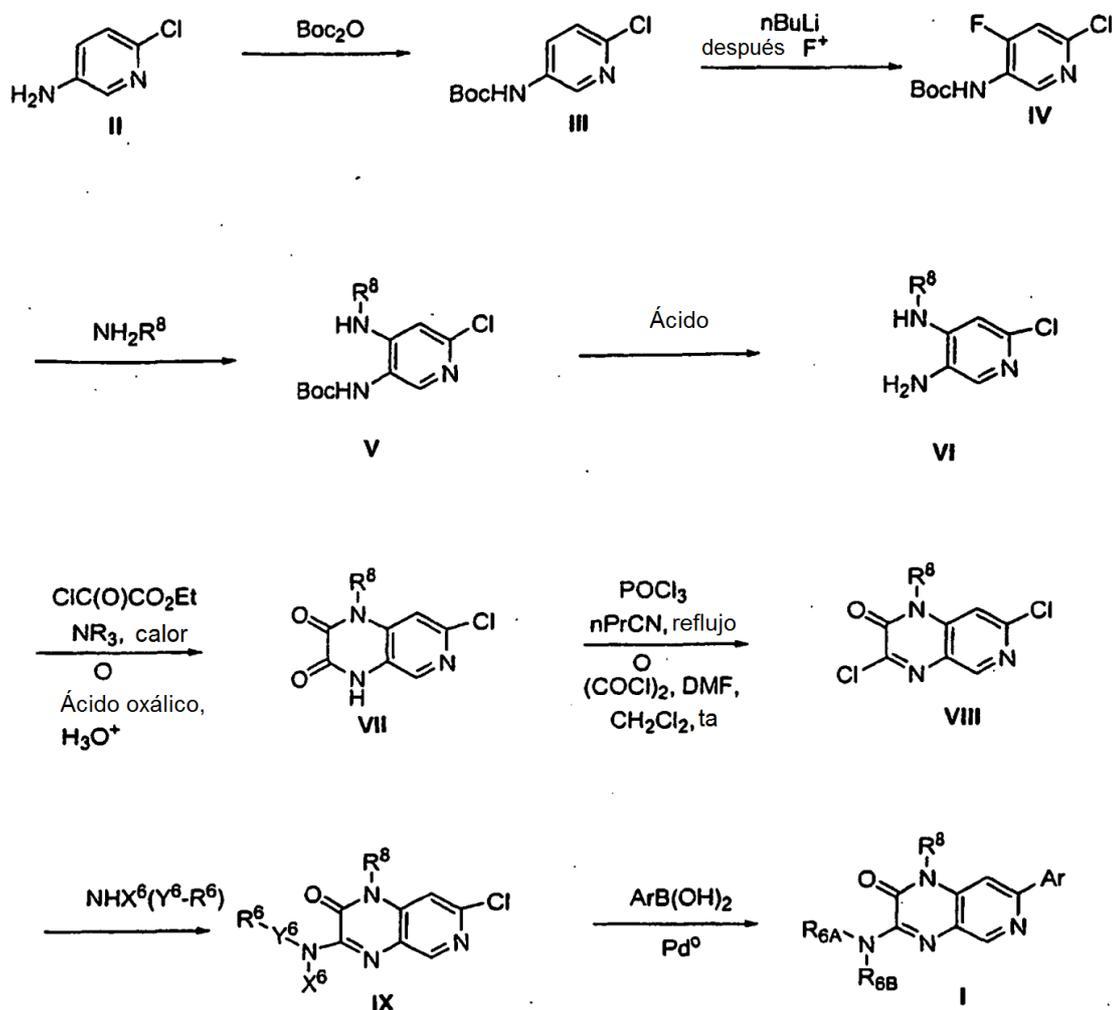
Esquemas

Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos métodos rutinarios conocidos por los expertos en la materia (tales como los procedimientos desvelados en los libros de referencia convencionales tales como COMPENDIU OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience)).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando los procedimientos ilustrados en los esquemas

sintéticos generales y procedimientos experimentales que se detallan a continuación. Los esquemas sintéticos generales se presentan con fines de ilustración y no pretenden ser limitantes.

Esquema 1



5 El **Esquema 1** resume un procedimiento general para la preparación de 7-arilpirido[3,4-b]pirazina de fórmula I

El material de partida era I a 6-cloropiridin-3-amina II disponible en el mercado. La 6-cloropiridin-3-amina II se protegió, por ejemplo, convirtiéndola en el 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo III por tratamiento con reactivos tales como dicarbonato de di-terc-butilo, (2E)-{[(tertbutoxicarbonil)oxilimino](fenil)acetronitrilo} y carbonato de terc-butil-fenilo. Esta reacción se realizó en disolventes tales como dioxano, tetrahydrofurano, agua, acetato de etilo o diclorometano, en presencia o ausencia de bases inorgánicas tales como carbonato potásico o bicarbonato sódico o bases orgánicas tales como trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 110 °C.

Se convirtió 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo III en 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo IV por metalación seguido de inactivación con una fuente de flúor electrófila.

15 La litiación se consiguió por tratamiento del 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo III con un organolitio tal como *n*-butil litio o *t*-butil litio en presencia o ausencia de aditivos tales como *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina en disolventes tales como éter dietílico o tetrahydrofurano a temperaturas que varían de -80 °C a 0 °C. Las fuentes de flúor electrófilas adecuadas incluyen *N*-fluorobencenosulfonimida.

20 La adición de aminas primarias y bencílicas a 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo IV proporcionó las aminas de fórmula V. Esta conversión se consiguió por tratamiento de IV con aminas en disolventes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, dioxano y dicloroetano en presencia o ausencia de bases inorgánicas tales como carbonato potásico o bicarbonato sódico o bases orgánicas tales como trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina a temperaturas que varían de la temperatura

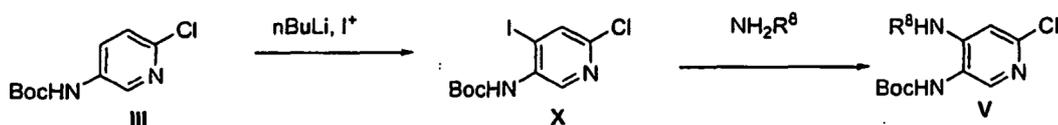
ambiente a 110 °C. Las aminas de fórmula **V** se convirtieron en diaminas de fórmula **VI** por retirada del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales, como se ha descrito en Green, T., Wuts, P. Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, INC, Segunda Edición, 1991, págs. 309-405.

5 Las diaminas de fórmula **VI** se convirtieron en las dionas de fórmula **VII** usando diversos procedimientos de reacción. En un procedimiento, esta conversión se consiguió por calentamiento a reflujo de una solución acuosa de **VI** en presencia de ácido oxálico y una cantidad catalítica de un ácido mineral tal como HCl. Como alternativa, esta conversión en estructuras de fórmula **VII** se consiguió mediante la adición de clorooxoacetato de metilo o cloruro de oxalilo a una solución de **VI** en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, 4-metilmorfolina o *N,N*-diisopropiletilamina, a 0 °C, seguido de calentamiento a temperatura ambiente o a la temperatura de reflujo del disolvente. Los disolventes adecuados incluyen tolueno, diclorometano, dicloroetano, dioxano o tetrahidrofurano.

10 El cloroimidato de fórmula **VIII** se preparó por numerosos procedimientos. En un procedimiento, una diona de fórmula **VII** se calentó a reflujo en presencia de oxiclورو de fósforo y un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetraetilamonio. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen propionitrilo o acetonitrilo. En un procedimiento alternativo, la formación del cloroimidato **VII** se consiguió disolviendo **VII** en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano y tratándolo con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida entre 0 °C y la temperatura ambiente.

15 Las 6-aminopirazinonas de fórmula **IX** se prepararon mediante la adición de diversas aminas primarias y secundarias a cloroimidato **VIII** en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, 4-metilmorfolina o *N,N*-diisopropiletilamina a temperaturas que varían de 0 °C a la temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, tetrahidrofurano y dioxano. La formación de la pteridinona deseada de fórmula **I** se preparó a través de un acoplamiento de Suzuki catalizado con paladio convencional entre el cloruro **IX** y ácidos borónicos adecuados, como se describe en Miyaura, N., Suzuki, A; Chem Rev. 1995, 95, 2457-2483. Una solución del cloruro, **IX**, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dioxano, se calentó a reflujo en presencia del ácido borónico deseado, una base inorgánica tal como carbonato sódico o carbonato de cesio, y una fuente de paladio (0) tal como acetato de paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio para dar compuestos de fórmula **I**.

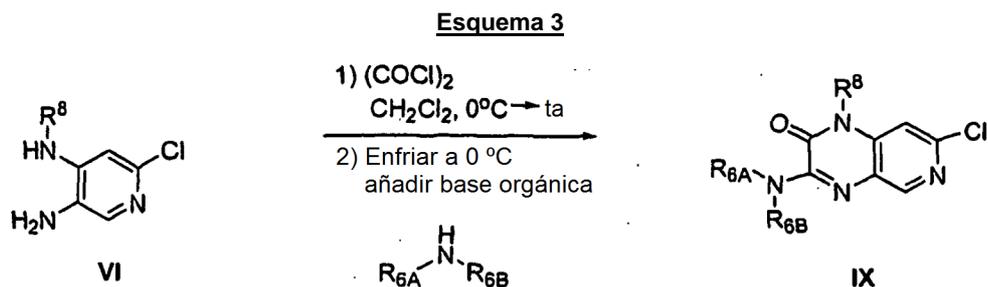
Esquema 2



El Esquema 2 resume una conversión alternativa del 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **III en amina de fórmula **V**.**

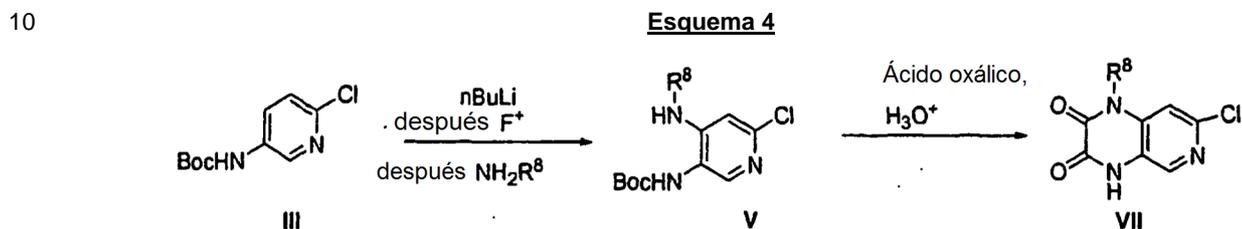
30 El 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **III** se convirtió en el 6-cloro-4-yodopiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **X** por metalación seguida de inactivación con una fuente de yodo electrófila. La litiación se consiguió por tratamiento del 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **III** con un organolitio tal como *n*-butil litio o *t*-butil litio en presencia o ausencia de aditivos tales como *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina en disolventes tales como éter dietílico o tetrahidrofurano a temperaturas que varían de -80 °C a 0 °C. Las fuentes de yodo electrófilas adecuadas incluyen yodo molecular y 1-yodopirrolidin-2,5-diona. La adición de aminas primarias y bencílicas al 6-cloro-4-yodopiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **IV** proporcionó las aminas de fórmula **V**.

35 Las aminas de fórmula **X** se convirtieron en diaminas de fórmula **V** por técnicas de acoplamiento convencionales como se describe en Ley, S., Thomas, A.; Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5400-5449. Una solución de yoduro, **X**, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, benceno, *N,N*-dimetilformamida, isopropanol o etanol o propionitrilo, se agitó a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a reflujo en presencia de la amina deseada, una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, fosfato potásico o terc-butóxido sódico y un paladio con ligando y/o una fuente de cobre. Las fuentes de paladio adecuadas incluyen acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0). Los ligandos adecuados incluyen trifenilfosfina, tri-2-furilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfina)-9-9-dimetiloxetano, triciclohexilfosfina, *tert*-butilfosfina y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Las fuentes de cobre adecuadas incluyen acetato de cobre (II), yoduro de cobre (I) y cloruro de cobre (I).



El **Esquema 3** resume un procedimiento en un solo paso para la conversi\u00f3n de la diaminopiridina de f\u00f3rmula **VI** en la pirazinona sustituida con amino de f\u00f3rmula **IX**.

- 5 La piridina **VI** se disolvi\u00f3 en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano y se enfri\u00f3 a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla se trat\u00f3 con cloruro de oxalilo y se dej\u00f3 calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacci\u00f3n se mezcl\u00f3 t\u00edpicamente durante 4-24 horas. Despu\u00e9s, la mezcla de reacci\u00f3n se enfri\u00f3 de nuevo a 0 $^\circ\text{C}$ y se trat\u00f3 con una base org\u00e1nica tal como trietilamina, 4-metilmorfolina o *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adici\u00f3n de la amina primaria o secundaria requerida, lo que condujo al aislamiento de la amina deseada de f\u00f3rmula **IX**.



El **Esquema 4** resume una conversi\u00f3n alternativa del 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **III** en dionas de f\u00f3rmula **VII**.

- 15 El 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **III** se convirti\u00f3 en a\u00ednas de f\u00f3rmula **V** por metalaci\u00f3n seguida de inactivaci\u00f3n con una fuente de fl\u00faor electr\u00f3fila y desplazamiento del fl\u00faor con a\u00ednas primarias o benc\u00edlicas.

La litiaci\u00f3n se consigui\u00f3 por tratamiento del 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **III** con un organolitio tal como *n*-butil litio o *t*-butil litio en presencia o ausencia de aditivos tales como *N,N,N,N*-tetrametiletildiamina en disolventes tales como \u00e9ter diet\u00edlico o tetrahidrofurano a temperaturas que var\u00edan de -80 $^\circ\text{C}$ a 0 $^\circ\text{C}$. Las fuentes de fl\u00faor electr\u00f3filas adecuadas incluyen *N*-flurobencenosulfonimida.

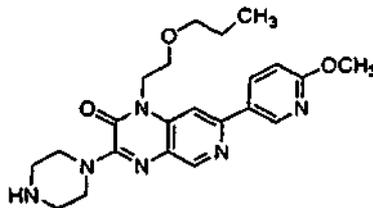
- 20 La adici\u00f3n de a\u00ednas primarias y benc\u00edlicas al 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo intermedio proporcion\u00f3 las a\u00ednas de f\u00f3rmula **V**. Esta conversi\u00f3n se consigui\u00f3 por tratamiento del 6-cloro-4-fluoro-piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo en bruto con a\u00ednas en disolventes tales como alcohol et\u00edlico, alcohol isoprop\u00edlico, dimetilformamida, dimetilactemida, tolueno, dioxano y dicloroetano en presencia o ausencia de bases inorg\u00e1nicas tales como carbonato pot\u00e1sico o bicarbonato s\u00f3dico o bases org\u00e1nicas tales como trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina a temperaturas que var\u00edan de la temperatura ambiente a 110 $^\circ\text{C}$.

Las a\u00ednas de f\u00f3rmula **V** se convirtieron en dionas de f\u00f3rmula **VII** por tratamiento con \u00e1cido ox\u00e1lico y \u00e1cidos pr\u00f3ticos adicionales tales como HCl a temperaturas que var\u00edan de 25 $^\circ\text{C}$ a 110 $^\circ\text{C}$, o por etapas como se ha detallado en el Esquema 1.

Ejemplos de Compuestos

- 30 Lo siguiente ilustra la s\u00edntesis de diversos compuestos de F\u00f3rmulas (I)-(I-32). Otros compuestos de la presente invenci\u00f3n pueden prepararse usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, solos o en combinaci\u00f3n con t\u00e9cnicas conocidas generalmente en la t\u00e9cnica.

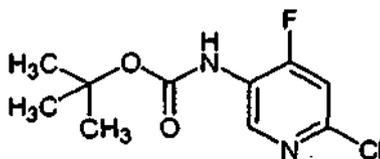
Ejemplo 1



7-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Etapa 1: Preparación de 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo.

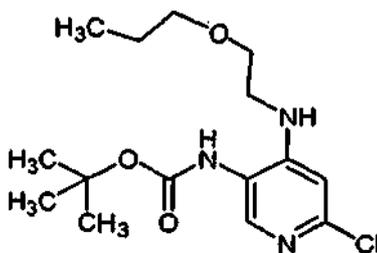
- 5 Una solución de 5-amino-2-cloropiridina (30,94 g, 236 mmol, Aldrich) y dicarbonato de di-terc-butilo (65,36 g, 299 mmol, Aldrich) en 1,4-dioxano (300 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 horas. Se añadió más cantidad de dicarbonato de di-terc-butilo (8,30 g, 38 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un aceite de color pardo. El aceite se trituró con éter dietílico y se filtró, dando 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color castaño. (49,84 g, rendimiento del 92%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (m, 1H), 7,96 (1H), 7,27 (1H), 6,65 (1H), 1,51 (9H).



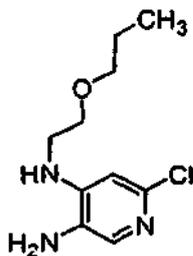
Etapa 2: Preparación de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 15 A una solución a -63 °C de 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (24,99 g, 109,3 mmol) y TMEDA (39 ml, 260,0 mmol, Aldrich) en éter dietílico (700 ml) se le añadió una solución 1,6 M de n-butil litio en hexano (193 ml, 308,8 mmol, Aldrich) durante un periodo de 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura de la reacción de -60 °C a -50 °C. La reacción se agitó a -60 °C durante 10 minutos más después de que se completara la adición y después se calentó a -10 °C y se agitó de -25 °C a -10 °C durante 2,0 horas. La reacción se enfrió a -60 °C y se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (53,49 g, 169,6 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (155 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 50 °C. Precipitó después de la adición y la agitación se volvió difícil. Después, la reacción se dejó calentar lentamente a 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (400 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido oleoso de color pardo. El material se pasó a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexano. El 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. (15,88 g, rendimiento del 59%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,09 (1H), 7,12(1H), 6,55 (1H), 1,54 (s, 9H).

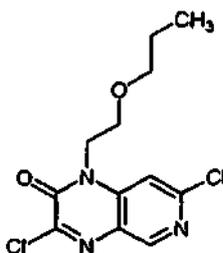
Etapa 3: Preparación de 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo.



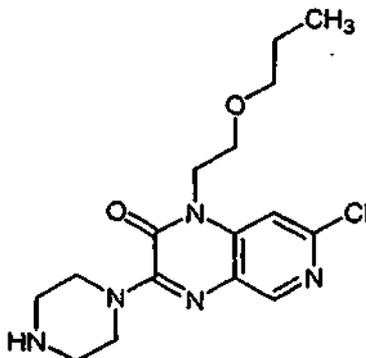
- 30 Una solución de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (11,96 g, 48,5 mmol) y 2-n-propoxietilamina (11,8 ml, 97,2 mmol, TCI) en etanol (120 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 22 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido de color amarillo que se trituró con éter dietílico y se filtró, dando 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilcarbamato en forma de un sólido de color blanco. (13,08 g, rendimiento del 82%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,92(1H), 6,54 (1H), 5,77 (1H), 5,11 (1H), 3,65 (2H), 3,44 (2H), 3,34-3,29 (2H), 1,65-1,56 (2H), 1,49 (9H), 0,94 (3H).

Etapa 4: Preparación de 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-diamina.

- Una solución de 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (7,08 g, 21,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida, dando 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-diamina en forma de un aceite de color pardo. (4,93 g, rendimiento del 100%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,63 (1H), 6,45 (1H), 4,67 (1H), 3,67 (2H), 3,43 (2H), 3,32-3,27 (2H), 2,92 (2H), 1,64-1,55 (2H), 0,93 (3H).

10 Etapa 5: Preparación de 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

- Una solución a 0 °C de 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-diamina (2,80 g, 12,2 mmol) y diisopropiletilamina (4,6 ml, 25,7 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con cloroacetato de metilo (1,1 ml, 11,7 mmol, Aldrich), se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (30 ml) y se calentó a 105 °C durante cuatro horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se recogió en diclorometano (100 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,1 mmol) y DMF (3 gotas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido de color pardo. Éste se pasó a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 70%/hexano, dando 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco. (2,44 g, rendimiento del 66%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H), 3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,52-1,46 (2H), 0,82 (3H).

Etapa 6: 7-cloro-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

- 25 Una solución de 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona (193 mg, 0,64 mmol), piperazina (118 mg, 0,91 mmol, Aldrich) y trietilamina (0,15 ml, 1,07 mmol) en THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con

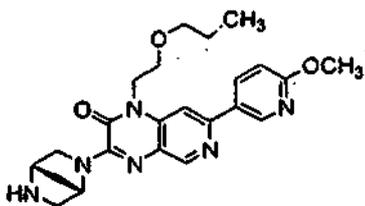
acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un aceite de color pardo. Éste se pasó a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 80-100%/hexano, dando 7-cloro-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona. (183 mg, rendimiento del 72%).

5 Etapa 7: Preparación de 7-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

Una solución de 7-cloro-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona (72 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0,016 mmol, Strem) y se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se añadieron una solución caliente de ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (41 mg, 0,27 mmol, Frontier) en etanol (0,5 ml) y carbonato sódico acuoso 2,0 M (1,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,0 horas, se filtró mientras permanecía caliente a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se pasaron a través de una columna de gel de sílice con metanol al 2%/diclorometano. Las fracciones se concentraron a presión reducida y se trituraron con éter dietílico. La 7-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona se obtuvo en forma de un polvo de color rosa.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,77-8,74 (2H), 8,27-8,23 (1H), 7,64 (1H), 6,85 (1H), 4,42 (2H), 4,00-3,95 (7H), 3,79 (2H), 3,37 (2H), 3,07 - 3,03 (4H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); EMAR *m/z* 425,2293 (calc. para M+H, 425,2296).

Ejemplo 2



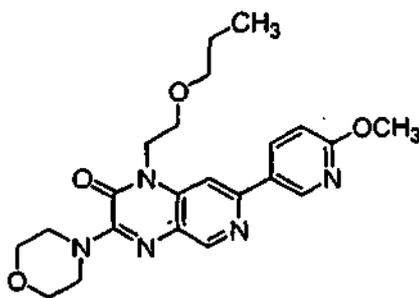
20

3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 1 usando (1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano en la etapa 6.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,74-8,70 (2H), 8,41 - 8,22(1H), 7,59 (1H), 6,84 (1H), 4,39 (2H), 4,00 (3H), 3,85 - 3,73 (5H), 3,37 (2H), 3,17 (2H), 1,87 -1,76 (2H), 1,54 -1,47 (3H), 0,87 - 0,76 (4H); EMAR *m/z* 437,2316 (calc. para M+H, 437,2296).

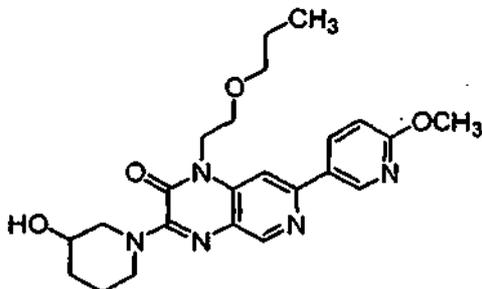
25 **Ejemplo 3**



7-(6-metoxipiridin-3-il)-3-morfolin-4-il-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

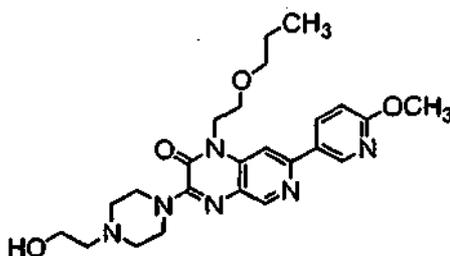
Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 1 usando morfolina en la etapa 6.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,02-4,00 (7H), 3,86-3,83 (4H), 3,79 (2H), 3,36 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); EMAR *m/z* 426,2109 (calc. para M+H, 426,2136).

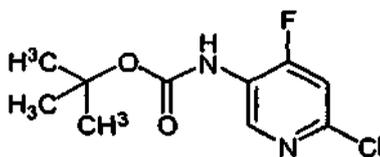
Ejemplo 43-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 1 usando 3-hidroxi-piperidina en la etapa 6.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,76 (2H), 8,28-8,25 (1H), 7,65 (1H), 6,86 (1H), 4,43 (2H), 4,17-4,14 (2H), 4,06 (1H), 4,01 (3H), 3,84-3,69 (4H), 3,37 (2H), 2,84 (1H), 1,97-1,92(1H), 1,88-1,84 (2H), 1,54-1,47 (2H), 0,78 (3H); EMAR *m/z* 440,2280 (calc. para M+H, 440,2292).

Ejemplo 53-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-onaEtapa 1: Preparación de 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo.

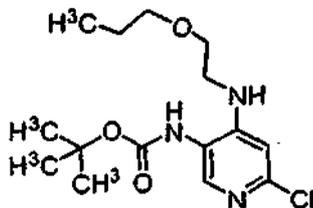
- Una solución de 5-amino-2-cloropiridina (30,94 g, 236 mmol, Aldrich) y dicarbonato de di-terc-butilo (65,36 g, 299 mmol, Aldrich) en 1,4-dioxano (300 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 horas. Se añadió más cantidad de dicarbonato de di-terc-butilo (8,30 g, 38 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un aceite de color pardo. El aceite se trituroó con éter dietílico y se filtró, dando 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color castaño. (49,84 g, rendimiento del 92%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (m, 1H), 7,96 (1H), 7,27 (1H), 6,65 (1H), 1,51 (9H).



- 20 Etapa 2: Preparación de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo.
- A una solución a -63 °C de 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (24,99 g, 109,3 mmol) y TMEDA (39 ml, 260,0 mmol, Aldrich) en éter dietílico (700 ml) se le añadió una solución 1,6 M de n-butil litio en hexano (193 ml, 308,8 mmol, Aldrich) durante un periodo de 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura de la reacción de -60 °C a -50 °C. La reacción se agitó a -60 °C durante 10 minutos más después de que se completara la adición y después se calentó a -10 °C y se agitó de -25 °C a -10 °C durante 2,0 horas. La reacción se enfrió a -60 °C y se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (53,49 g, 169,6 mmol, Aldrich) en tetrahydrofurano (155 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -50 °C. Precipitó después de la adición y la agitación se volvió difícil. Después, la reacción se dejó calentar lentamente a 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (400 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el

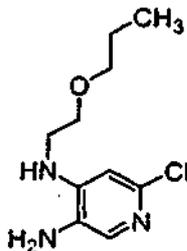
disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido oleoso de color pardo. El material se pasó a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexano. El 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. (15,88 g, rendimiento del 59%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,09 (1H), 7,12(1H), 6,55 (1H), 1,54 (s, 9H).

5 Etapa 3: Preparación de 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo.



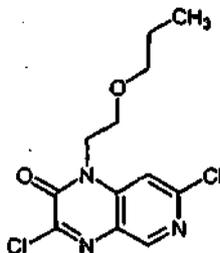
10 Una solución de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (11,96 g, 48,5 mmol) y 2-n-propoxietilamina (11,8 ml, 97,2 mmol, TCI) en etanol (120 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 22 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido de color amarillo que se trituró con éter dietílico y se filtró, dando 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilcarbamato en forma de un sólido de color blanco. (13,08 g, rendimiento del 82%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,92(1H), 6,54 (1H), 5,77 (1H), 5,11 (1H), 3,65 (2H), 3,44 (2H), 3,34-3,29 (2H), 1,65-1,56 (2H), 1,49 (9H), 0,94 (3H).

Etapa 4: Preparación de 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-diamina.



15 Una solución de 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (7,08 g, 21,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida, dando 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-diamina en forma de un aceite de color pardo. (4,93 g, rendimiento del 100%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,63 (1H), 6,45 (1H), 4,67 (1H), 3,67 (2H), 3,43 (2H), 3,32-3,27 (2H), 2,92 (2H), 1,64-1,55 (2H), 0,93 (3H).

Etapa 5: Preparación de 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

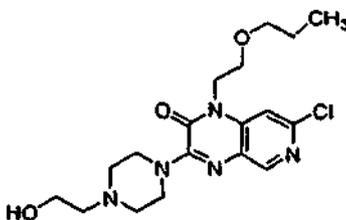


25 Una solución a 0 °C de 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-diamina (2,80 g, 12,2 mmol) y diisopropiletil-amina (4,6 ml, 25,7 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con cloroacetoato de metilo (1,1 ml, 11,7 mmol, Aldrich), se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (30 ml) y se calentó a 105 °C durante cuatro horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se recogió en diclorometano (100 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,1 mmol) y DMF (3 gotas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido de color pardo. Éste se pasó a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 70%/hexano, dando 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco. (2,44 g, rendimiento del 66%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H),

3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,52-1,46 (2H), 0,82 (3H).

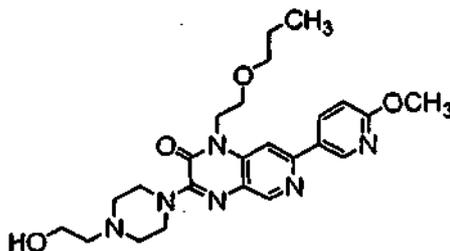
En la alternativa, la conversión de 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)píridin-3,4-diamina de la Etapa 3 en la 7-cloro-1-(2-propoxietil)pírido[4,3-b]pirazina-2,3(1H,4H)-diona de la Etapa 5 puede realizarse en una síntesis de un solo paso usando un disolvente acuoso como se ha descrito en las Etapas V a VII del Esquema 4.

5 Etapa 6: 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1-(2-propoxietil)pírido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.



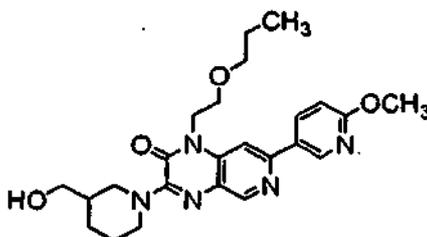
Una solución de 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pírido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona (200 mg, 0,66 mmol), 1-(2-hidroxietil)piperazina (117 mg, 0,90 mmol, Aldrich) y trietilamina (0,27 ml, 1,94 mmol) en THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida, dando 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1-(2-propoxietil)pírido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona (218 mg, rendimiento del 83%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,48 (1H), 7,34 (1H), 4,33-4,30 (2H), 4,04-4,00 (4H), 3,76-3,72 (2H), 3,69-3,65 (2H), 3,38-3,34 (2H), 2,67-2,64 (4H), 2,62-2,58 (2H), 1,55-1,48 (2H), 0,87-0,82 (3H).

15 Etapa 7: Preparación de 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pírido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.



Una solución de 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1-(2-propoxietil)pírido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona (218 mg, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0,016 mmol, Strem) y se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se añadieron una solución caliente de ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (41 mg, 0,27 mmol, Frontier) en etanol (0,5 ml) y carbonato sódico acuoso 2,0 M (1,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,0 horas, se filtró mientras permanecía caliente a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se pasaron a través de una columna de gel de sílice con metanol al 2,5%/diclorometano. Las fracciones se concentraron a presión reducida y se trituraron con éter dietílico. La 7-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pírido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona se obtuvo en forma de un polvo de color rosa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,77-8,76 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,43 (2H), 4,06-4,03 (4H), 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,71-3,67 (2H), 3,37 (2H), 2,78 (1H), 2,72-2,69 (4H), 2,66-2,62 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); EMAR *m/z* 469,2572 (calc. para M+H, 469,2558).

Ejemplo 6

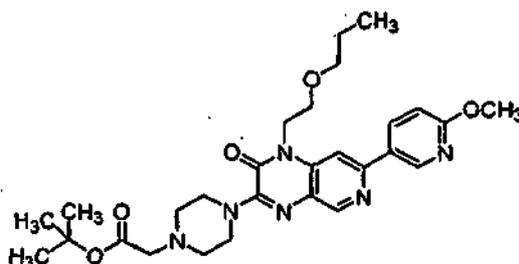


3-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pírido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 1 usando piperidin-3-ilmetanol en la etapa 6.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,69 (1H), 8,67 (1H), 8,16 (1H), 7,56 (1H), 6,78 (1H), 4,39-4,32 (2H), 3,94-3,81 (6H), 3,79-3,64 (4H), 3,56-3,52(1H), 3,32 (2H), 2,05-1,95 (1H), 1,84-1,78 (1H), 1,70-1,62 (2H), 1,50-1,41 (3H), 0,73 (3H); EMAR m/z 454,2419 (calc. para M+H, 454,2449).

5 Ejemplo 7

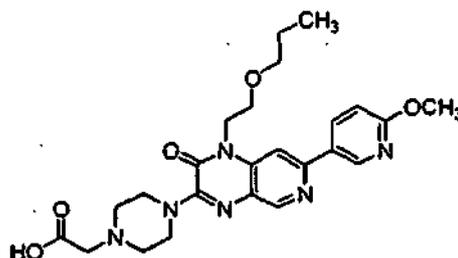


4-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acetato de terc-butilo

Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)acetato de terc-butilo en la etapa 6.

- 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,08 (4H), 4,01 (3H), 3,78 (2H), 3,37 (2H), 3,19 (2H), 2,77 (4H), 1,53-1,44 (11H), 0,78 (3H). EMAR m/z 539,2949 (calc. para M+H, 539,2976).

Ejemplo 8

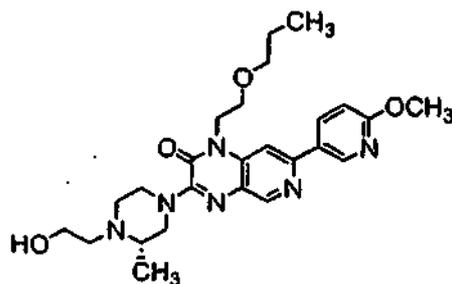


ácido 4-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acético.

- 15 Una solución de {4-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acetato de terc-butilo (174 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con éter dietílico, se concentró y se recristalizó en acetato de etilo y hexano y se filtró. El ácido {4-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acético se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. (81 mg, rendimiento del 52%).

RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,76-8,74 (2H), 8,24 (1H), 8,09 (1H), 7,02 (1 H), 4,61 (2H), 4,40 (4H), 4,17 (2H), 4,02 (3H), 3,84 (2H), 3,61-3,59 (4H), 3,38 (2H), 1,47-1,40 (2H), 0,73 (3H). EMAR m/z 483,2361 (calc. para M+H. 483,2350).

Ejemplo 9

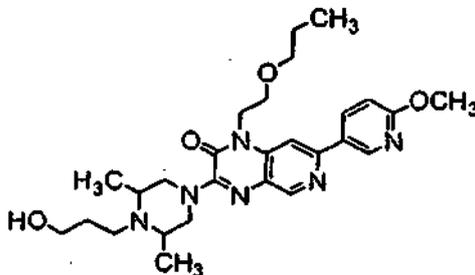


- 25 3-[(3S)-4-(2-hidroxetil)-3-metilpiperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-((S)-2-metilpiperazin-1-il)etanol en la etapa 6.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,44-4,40 (4H), 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,74-3,67 (1H), 3,63-3,57 (2H), 3,41-3,35 (3H), 3,04-2,96 (2H), 2,76-2,72 (2H), 2,53-2,43 (1H), 2,41-2,36 (1H), 1,53-1,44 (2H), 1,17 (3H), 0,78 (3H). EMAR m/z 483,2732 (calc. para M+H, 483,2714).

Ejemplo 10



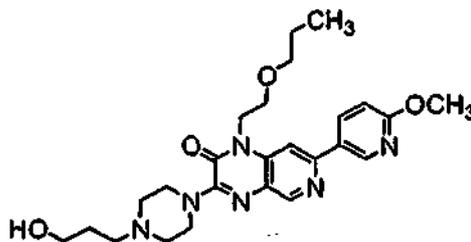
5

3-[4-(3-hidroxiopropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

Se preparó como en el ejemplo 1 usando 3-(2,6-dimetilpiperazin-1-il)propan-1-ol en la etapa 6. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,76-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,63 (1H), 6,86 (1H), 4,78-4,73 (2H), 4,42 (2H), 4,00 (3H), 3,97 (1 H), 3,81-3,77 (4H), 3,37 (2H), 2,93-2,86 (4H), 2,70 (2H), 1,77-1,73 (2H), 1,53-1,46 (2H), 1,23 (6H), 0,78 (3H). EMAR m/z 511,3026 (calc. para M+H, 511,3027).

10

Ejemplo 11

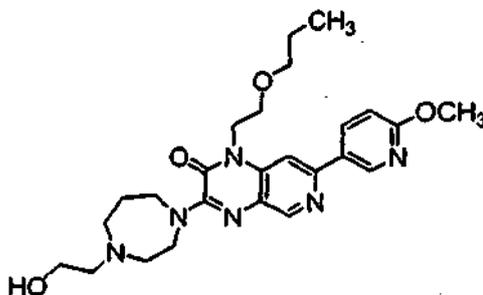


3-[4-(3-hidroxiopropil)piperazin-1-il]-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

Se preparó como en el ejemplo 1 usando 3-(piperazin-1-il)propan-1-ol en la etapa 6.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,78-8,76 (2H), 8,25 (1H), 7,65 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,13-4,06 (4H), 4,01 (3H), 3,86 (2H), 3,79 (2H), 3,37 (2H), 2,76 (6H), 1,83 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H). EMAR m/z 483,2747 (calc. para M+H, 483,2714).

Ejemplo 12

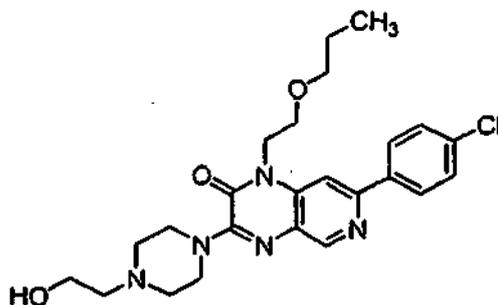


20 3-[4-(2-hidroxi)etil]-1,4-diazepan-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(1,4-diazepan-1-il)etanol en la etapa 6.

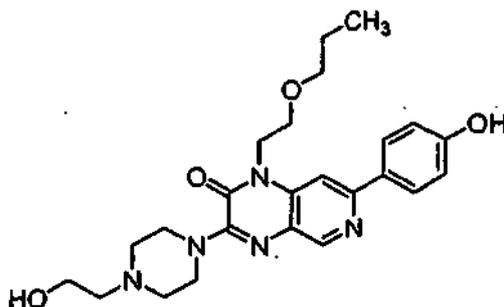
RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,75-8,73 (2H), 8,24 (1H), 7,60 (1H), 6,86 (1H), 4,41 (2H), 4,13-4,11 (2H), 4,05-4,00 (5H), 3,78 (2H), 3,64 (2H), 3,38 (2H), 3,03 (2H), 2,82-2,76 (4H), 2,12 (2H), 1,54-1,47 (2H), 0,80 (3H). EMAR m/z 483,2720 (calc. para M+H, 483,2714).

25

Ejemplo 13

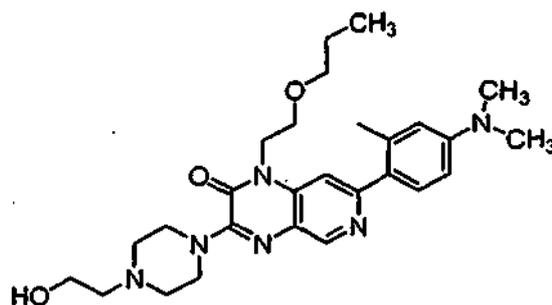
7-(4-clorofenil)-3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-clorofenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 472,2177 (calc. para M+H, 472,2115)

Ejemplo 14

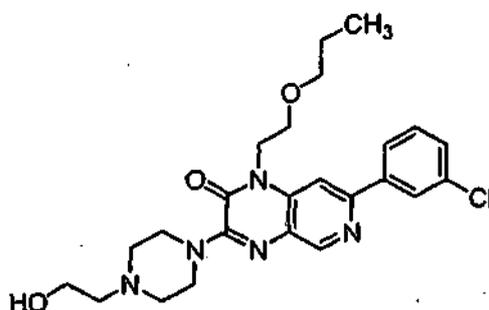
3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(4-hidroxifenil)-2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

10 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-hidroxifenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 454,2456 (calc. para M+H, 454,2454).

Ejemplo 15

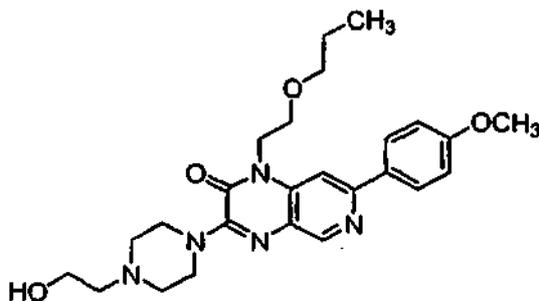
7-(4-(dimetilamino)-2-metilfenil)-3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

15 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-(dimetilamino)-2-metilfenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 496,2983 (calc. para M+H, 496,3036).

Ejemplo 16

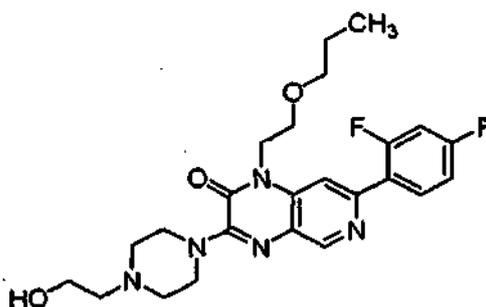
7-(3-clorofenil)-3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 3-clorofenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 472,2095 (calc. para M+H, 472,2115).

Ejemplo 17

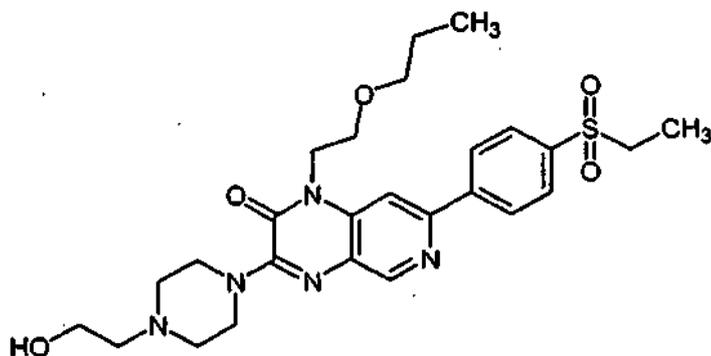
3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(4-metoxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

10 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-metoxifenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 468,2527 (calc. para M+H, 468,2611).

Ejemplo 18

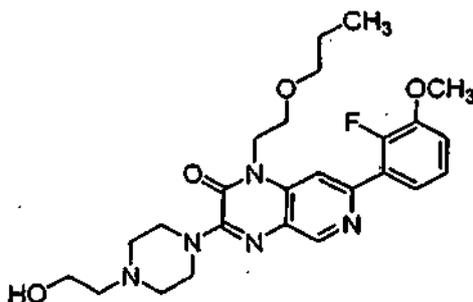
7-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

15 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 2,4-difluorofenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 474,2299 (calc. para M+H, 474,2317).

Ejemplo 19

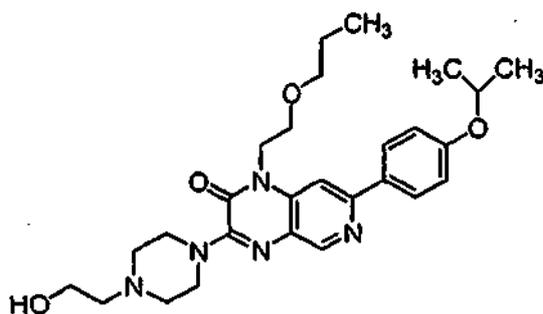
7-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-(etilsulfonil)fenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 530,2369 (calc. para M+H, 530,2437).

Ejemplo 20

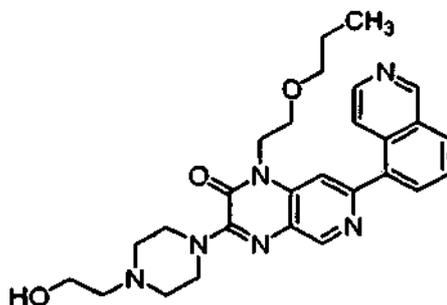
7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

10 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 486,2464 (calc. para M+H, 486,2516).

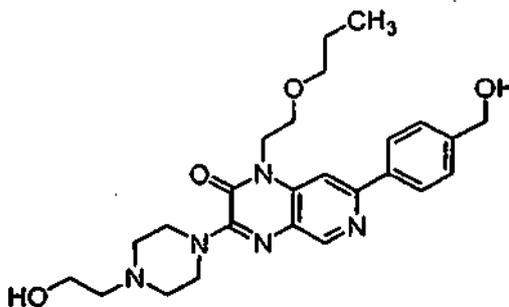
Ejemplo 21

3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-isopropoxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

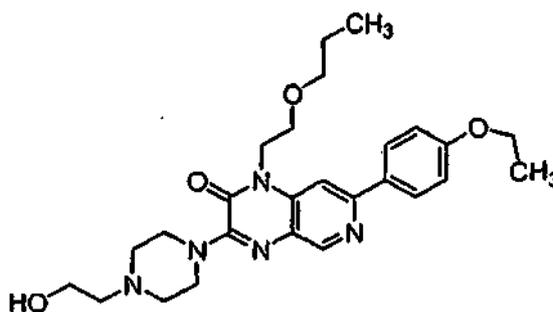
15 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-isopropoxifenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 496,2932 (calc. para M+H, 496,2924).

Ejemplo 223-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(isoquinolin-5-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

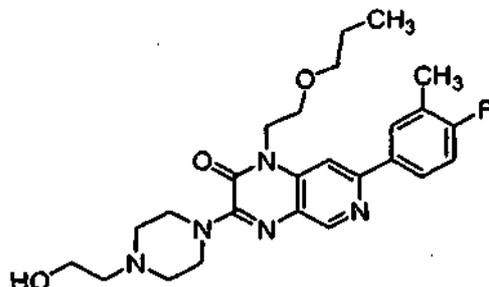
5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido isoquinolin-5-il-borónico en la etapa 7. EMAR *m/z* 489,2621 (calc. para M+H, 489,2621).

Ejemplo 233-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(4-(hidroximetil)fenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

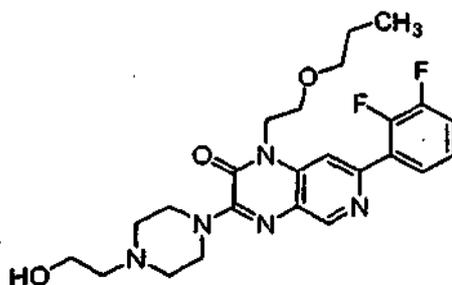
10 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico en la etapa 7. EMAR *m/z* 468,2537 (calc. para M+H, 468,2611).

Ejemplo 247-(4-etoxyfenil)-3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

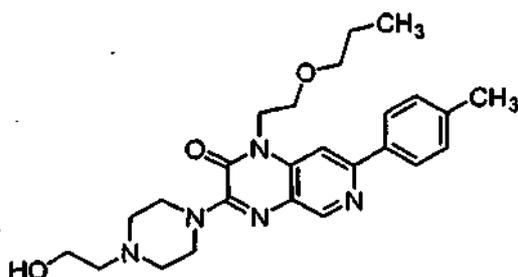
15 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-etoxyfenilborónico en la etapa 7. EMAR *m/z* 482,2747 (calc. para M+H, 482,2767).

Ejemplo 257-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

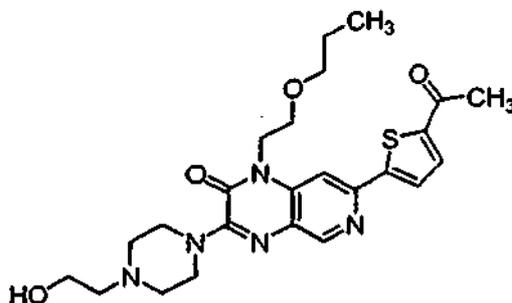
5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 470,2620 (calc. para M+H, 470,2567).

Ejemplo 267-(2,3-difluorofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

10 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 2,3-difluorofenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 474,2396 (calc. para M+H, 474,2317).

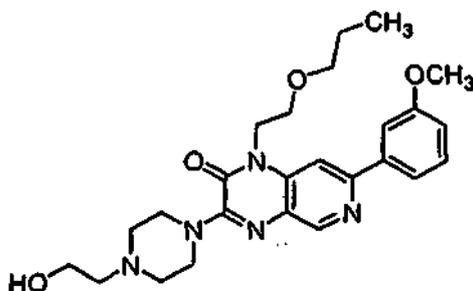
Ejemplo 273-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)-7-p-tolilpirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

15 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-metilfenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 452,2651 (calc. para M+H, 452,2661).

Ejemplo 28

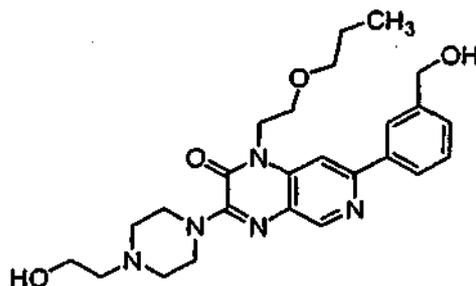
7-(5-acetiltiofen-2-il)-3-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 5-acetiltiofen-2-il-2-borónico en la etapa 7. EMAR m/z 486,2128 (calc. para M+H, 486,2175).

Ejemplo 29

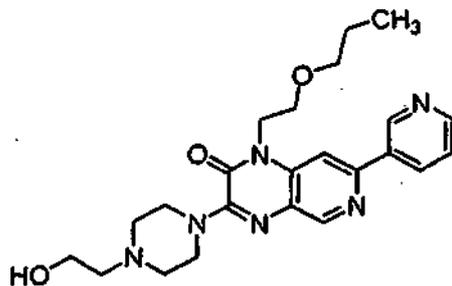
3-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)-7-(3-metoxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

10 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 3-metoxifenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 468,2603 (calc. para M+H, 468,2611).

Ejemplo 30

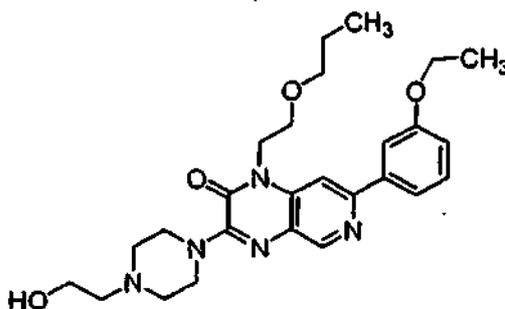
3-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)-7-(3-(hidroximetil)fenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

15 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 468,2550 (calc. para M+H, 468,2611).

Ejemplo 31

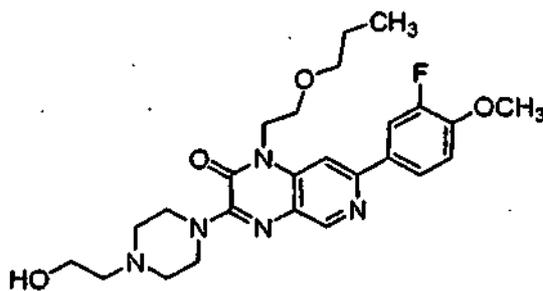
3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)-7-(piridin-3-il)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido piridin-3-il-3-borónico en la etapa 7. EMAR m/z 439,2361 (calc. para M+H, 439,2458).

Ejemplo 32

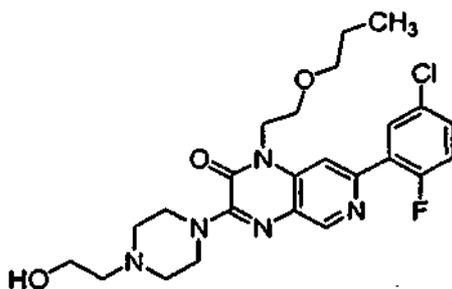
7-(3-etocefenil)-3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

10 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 3-etocefenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 482,2743 (calc. para M+H, 482,2767).

Ejemplo 33

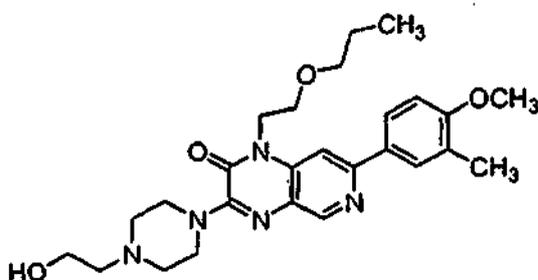
7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

15 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en la etapa 7. EMAR m/z 486,2608 (calc. para M+H, 486,2516).

Ejemplo 34

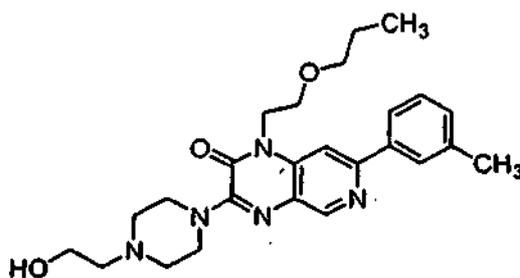
7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico en la etapa 7. EMAR *m/z* 490,1991 (calc. para M+H, 490,2021).

Ejemplo 35

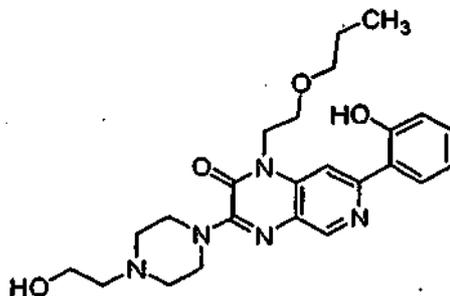
3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-metoxi-3-metilfenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

10 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-metoxi-3-metilfenilborónico en la etapa 7. EMAR *m/z* 482,2771 (calc. para M+H, 482,2767).

Ejemplo 36

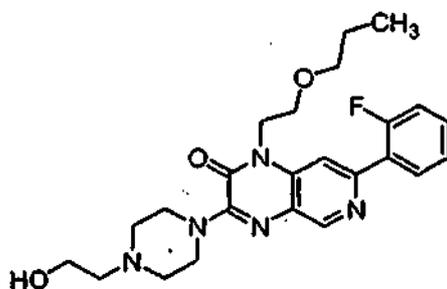
3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)-7-m-tolilpirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

15 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 3-metilfenilborónico en la etapa 7. EMAR *m/z* 452,2672 (calc. para M+H, 452,2661).

Ejemplo 37

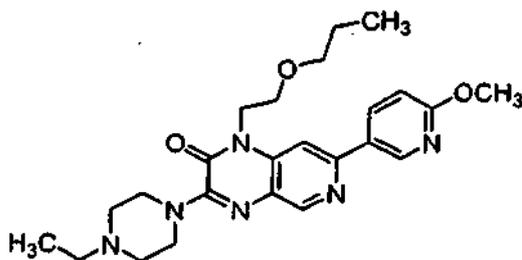
3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(2-hidroxiifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 2-hidroxiifenilborónico en la etapa 7. EMAR *m/z* 454,2383 (calc. para M+H, 454,2383).

Ejemplo 38

7-(2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

10 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 2-fluorofenilborónico en la etapa 7. EMAR *m/z* 456,2417 (calc. para M+H, 456,2411).

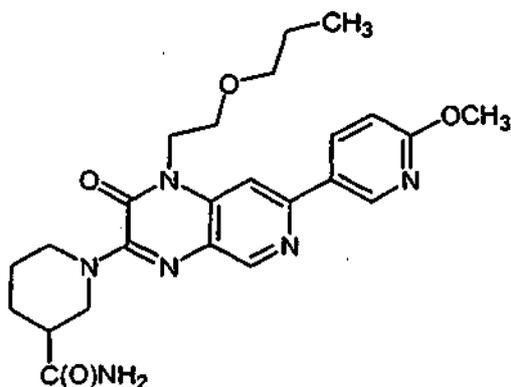
Ejemplo 39

3-(4-etilpiperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Se preparó como en el ejemplo 1 usando 1-etilpiperazina en la etapa 6. EMBR *m/z* 453,3 (calc. para M+H, 453,5).

15

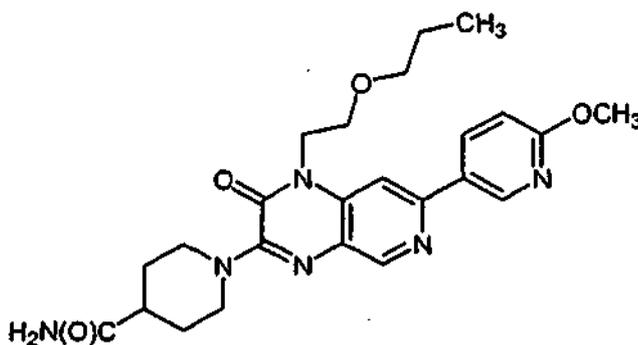
Ejemplo 40



1-1,2-dihidro-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-3-il)piperidin-3-carboxamida

- 5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando piperidin-3-carboxamida en la etapa 6. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,82 - 8,78 (2H), 8,28-8,26 (1H), 7,69 (1H), 7,26 (1H), 6,88-6,85 (1H), 5,67 (1H), 4,52-4,40 (2H), 4,23-4,18 (1H), 4,02 (3H), 3,90- 3,71 (4H), 3,44-3,37 (2H), 2,71 - 2,66 (1H), 2,31 -2,25 (1H), 1,92 - 1,77 (3H), 1,60-1,45 (3H), 0,90 - 0,80 (3H); EMBR *m/z* 467,2 (calc. para M+H, 467,5).

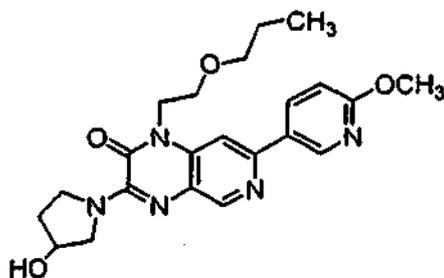
Ejemplo 41



- 10 1-(1,2-dihidro-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-3-il)piperidin-4-carboxamida

Se preparó como en el ejemplo 1 usando piperidin-4-carboxamida en la etapa 6. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,78 - 8,74 (2H), 8,28 - 8,25 (1H). 7,66 (1H). 6,88 - 6,85 (1H), 5,58 - 5,53 (2H), 4,99 - 4,96 (2H), 4,46 - 4,28 (2H), 4,02 (3H), 3,84 - 3,79 (2H), 3,44 - 3,37 (2H), 3,13 - 3,07 (2H), 2,65 (1 H), 2,06 -1,86 (3H), 1,56 - 1,47 (3H), 0,90-0,82 (3H); EMBR *m/z* 467,2 (calc. para M+H, 467,5).

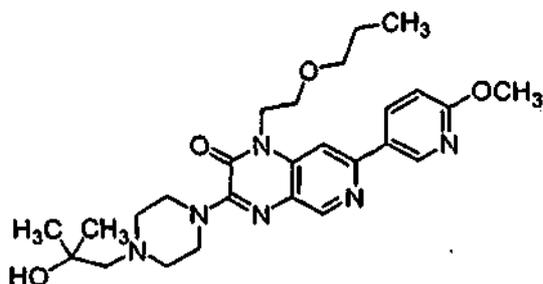
- 15 **Ejemplo 42**



3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

- 20 Se preparó como en el ejemplo 1 usando pirrolidin-3-ol en la etapa 6. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,74 - 8,71 (2H), 8,26 - 8,23 (1H), 7,61 (1H), 6,86 - 6,84 (1H). 4,73 (1H), 4,43 - 4,01 (9H), 3,79 - 3,76 (2H), 3,40 - 3,37 (2H), 2,08 (3H), 1,57 - 1,39 (2H), 0,90 - 0,82 (3H); EMBR *m/z* 426,2 (calc. para M+H, 426,5).

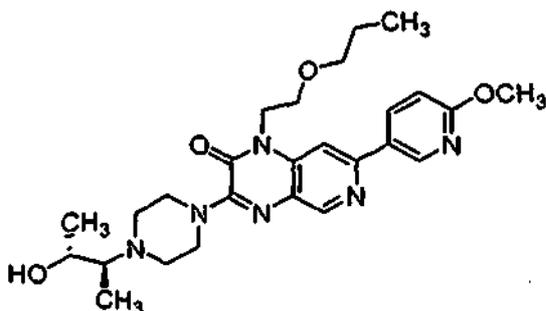
Ejemplo 43



3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

- 5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-2-ol en la etapa 6. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,75 (2H), 8,24 - 8,22 (1 H), 7,61 (1 H), 6,84 - 6,82(1H), 4,42 - 4,39 (2H), 3,99 (7H), 3,81 - 3,76 (2H), 3,38 (2H), 3,10-3,00 (1H). 2,81 -2,78 (4H), 2,39 (2H), 1,53- 1,46 (2H), 1,25 (6H), 0,81 - 0,75 (3H); EMBR m/z 497,4 (calc. para M+H, 497,6).

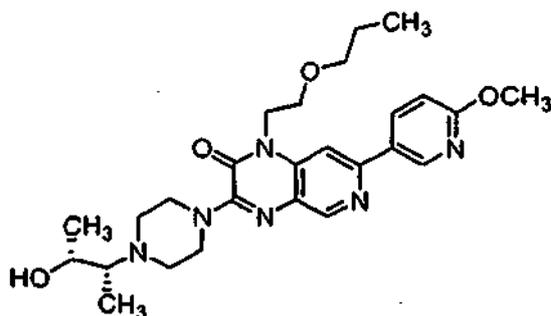
Ejemplo 44



- 10 3-(4-((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

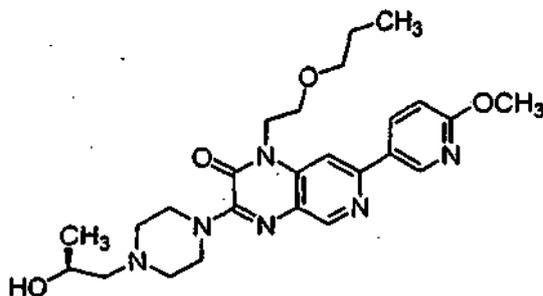
Se preparó como en el ejemplo 1 usando (2R,3S)-3-(piperazin-1-il)butan-2-ol en la etapa 6. EMAR m/z 497,4 (calc. para M+H, 497,6).

Ejemplo 45

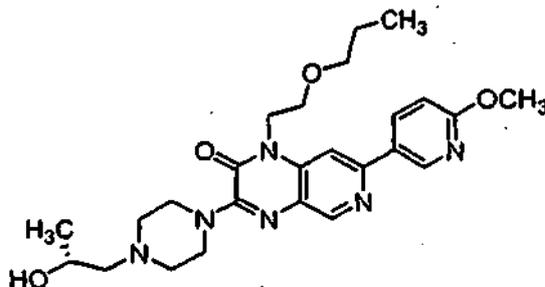


- 15 3-(4-((2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Se preparó como en el ejemplo 1 usando (2R,3R)-3-(piperazin-1-il)butan-2-ol en la etapa 6. EMAR m/z 497,4 (calc. para M+H, 497,6).

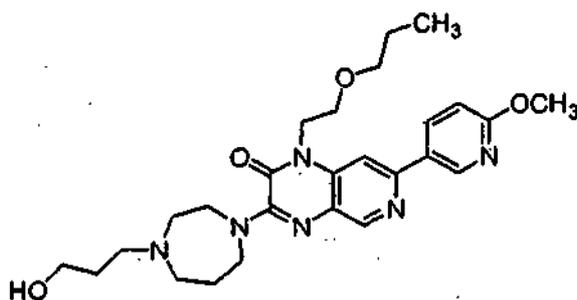
Ejemplo 463-(4-((S)-2-hidroxiopropil)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

- 5 Se preparó como en el ejemplo 1 usando (S)-1-(piperazin-1-il)propan-2-ol en la etapa 6. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,76 (2H), 8,25 (1H), 7,62(1H), 6,85 - 6,82(1H), 4,71 (2H), 4,43 - 3,91 (7H), 3,80 - 3,74 (2H), 3,38 - 3,35 (2H), 2,83 - 2,80 (2H), 2,57 - 2,54 (2H), 2,38 - 2,29 (2H), 1,54 - 1,45 (2H), 1,32-1,25 (5H), 0,96 - 0,79 (3H); EMAR *m/z* 483,3 (calc. para M+H, 483,6).

Ejemplo 47

- 10 3-(4-((R)-2-hidroxiopropil)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Se preparó como en el ejemplo 1 usando (R)-1-(piperazin-1-il)propan-2-ol en la etapa 6. EMAR *m/z* 483,3 (calc. para M+H, 483,6).

Ejemplo 48

- 15 3-(4-(3-hidroxiopropil)-1,4-diazepan-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Se preparó como en el ejemplo 1 usando 3-(1,4-diazepan-1-il)propan-1-ol en la etapa 6. EMAR *m/z* 497,4 (calc. para M+H, 497,6).

O. Ensayos In VitroProcedimiento 1: Ensayo de Proximidad de Centelleo de Inhibición de Enzima PDE5 de Plaquetas Humanas

- 20 La CI₅₀ de un compuesto de ensayo puede medirse usando un ensayo *in vitro* usando enzima PDE5 aislada de plaquetas humanas. La CI₅₀ es la concentración del compuesto de ensayo requerida para inhibir la hidrólisis de GMPc a GMP por la enzima PDE5 en 50 % en relación con la actividad de controles no inhibidos. La enzima PDE5 para su uso en el ensayo puede obtenerse a partir de plaquetas humanas por modificación apropiada del

5 procedimiento de Thompson, WJ y col.; Biochemistry 18(23), 5228-5237, 1979, como se describe en Ballard SA y col.; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998. La enzima PDE5 obtenida de este modo puede usarse para catalizar la hidrólisis de [³H]GMPc (Amersham Biosciences) a nucleótido 5' [³H]GMP. El [³H]GMP se une a perlas de SPA de silicato de itrio (Amersham Biosciences) y se detecta por conteo de centelleo. Más específicamente, el efecto de un compuesto de ensayo a diferentes concentraciones puede evaluarse en el ensayo poniendo en contacto el compuesto con una cantidad fija de enzima PDE5 en presencia de sustrato (GMPc o AMPc en una relación 3:1 de no marcado a marcado con [³H]). El conteo de centelleo puede usarse como se ha descrito anteriormente para determinar la actividad enzimática de PDE5 relativa. La inhibición de la actividad enzimática de PDE5 se calcula después en relación con la actividad enzimática de PDE5 total de los controles no inhibidos.

10 Ensayo de CI₅₀ de PDE5: formato de placa de microtitulación de 96 pocillos

Reactivos

<u>Tampón A:</u>	Tris-HCl 20 mM, MgCl ₂ 5 mM, pH 7,4
<u>Tampón B:</u>	BSA 2 mg/ml en Tampón A (tampón de enzima)
<u>Sustrato de GMPc:</u>	Concentración final de 500 nM en ensayo

15 La cantidad de sustrato marcado con ³H añadido depende de la actividad específica de [³H]GMPc y el sustrato GMPc se diluye con una reserva 10 mM de GMPc frío en Tampón A para una concentración de sustrato final de 500 nM en el ensayo.

Enzima PDE: Preparada en Tampón B. El factor de dilución se determina por actividad enzimática.

Perlas de SPA: Suspensión de 20 mg/ml preparada en dH₂O.

Control Positivo	Control Negativo	Compuesto de ensayo/Patrón
2 µl DMSO 100 %	2 µl DMSO 100 %	2 µl Compuesto de ensayo/patrón
25 µl Tampón A	25 µl Tampón A	25 µl Tampón A
25 µl Enzima	25 µl Tampón B	25 µl Enzima
50 µl Sustrato	50 µl Sustrato	50 µl Sustrato
50 µl SPA para detener	50 µl SPA para detener	50 µl SPA para detener

20 Las reservas de compuestos de ensayo y patrón se prepararon a 5 mM en DMSO 100 %. Los compuestos se diluyeron en serie en una placa de dilución usando un formato de dilución logarítmica 1/2 de 10 puntos. Se añadieron 2 µl de la dilución del compuesto por duplicado a los pocillos de la placa de ensayo. Se añadieron 2 µl de DMSO 100 % a pocillos control designados. Se añadieron 25 µl de Tampón A a todos los pocillos. Se añadieron 25 µl de Tampón B a los pocillos de control negativo. Se añadieron 25 µl de Enzima a los pocillos restantes. Se añadieron 50 µl de sustrato a cada pocillo. Las placas se sellaron y se incubaron durante 60 minutos en un agitador de placa a 30 °C. Se añadieron 50 µl de perlas de SPA para detener la reacción. Las placas se sellaron de nuevo y se agitaron durante 15 minutos para permitir que las perlas se unieran al producto de GMP. Se permitió que las perlas reposaran durante 30 minutos y después se leyeron en un contador de centelleo NXT TopCount. Los datos se analizaron con una aplicación de ajuste de curvas para exploración basada en placas. La inhibición porcentual en este ensayo se calcula como sigue:

30 **Inhibición (%) = [(máximo medio - valor del compuesto / (máximo medio - mínimo medio)] x 100.**

El valor de CI₅₀ se determina a partir de las curvas de respuesta a dosis sigmoideas de actividad enzimática frente a concentración de compuesto.

Procedimiento 2: Ensayo de Proximidad de Centelleo de Inhibición de Enzima PDE5 en Plaquetas Humanas Alternativo

35 La CI₅₀ de un compuesto de ensayo también puede medirse en un ensayo *in vitro* alternativo que varía del Procedimiento 1 como se describe posteriormente:

Ensayo de CI₅₀ de PDE5: formato de placa de microtitulación de 96 pocillos

Reactivos

<u>Tampón A:</u>	Tris-HCl 20 mM, MgCl ₂ 5 mM, pH 7,4
<u>Tampón B:</u>	BSA 2 mg/ml en Tampón A (tampón de enzima)
<u>Sustrato de GMPc:</u>	Concentración final de 50 nM en ensayo

La cantidad de sustrato marcado con ³H añadido depende de la actividad específica de [³H]GMPc y se diluye en Tampón A.

Enzima PDE: Preparada en Tampón B. El factor de dilución se determina por actividad enzimática.

Perlas SPA: Suspensión de 4 mg/ml preparada en dH₂O.

Control Positivo	Control Negativo	Compuesto de ensayo/Patrón
3 µl DMSO 100 %	3 µl DMSO 100 %	3 µl Patrón/Compuesto de ensayo
27 µl Tampón A	27 µl Tampón A	27 µl Tampón A
30 µl Enzima	30 µl Tampón B	30 µl Enzima
30 µl Sustrato	30 µl Sustrato	30 µl Sustrato
30 µl SPA para detener	30 µl SPA para detener	30 µl SPA para detener

5

Las reservas de compuesto de ensayo y patrón se prepararon a 2 mM en DMSO 100 %. El compuesto de ensayo se diluye en serie en una placa de dilución usando un formato de dilución logarítmica 1/5 de 8 puntos de modo que la concentración de partida en el ensayo es de 2 µM para una exploración de CI₅₀ inicial. Se añaden 27 µl de Tampón A a los pocillos de las placas de ensayo. A partir de la placa de dilución se suministran 3 µl de compuesto diluido por duplicado o se añaden 3 µl de DMSO 100 % (para controles positivo y negativo). Se añaden 30 µl de enzima. Para los pocillos de control negativo, se sustituye con el Tampón B en lugar de la enzima. Se añaden 30 µl de sustrato marcado a todos los pocillos.

10

Después de incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene con la adición de 30 µl de las perlas de silicato de itrio. Estas perlas son densas y requieren agitación constante mientras se añaden a la placa. Las placas se sellan y se agitan en un agitador de placa durante quince minutos para permitir que las perlas se unan al producto de GMP.

15

Después de permitir que las perlas reposen durante 30 minutos, se leen las placas en un contador de centelleo NXT TopCount y los datos se analizan como sigue. Los valores de porcentaje de inhibición se calculan usando las medias de los controles de 0 % y 100 % en cada placa. Las estimaciones de los 4 parámetros del modelo de respuesta a dosis sigmoideo logístico se calculan después usando el valor de inhibición porcentual a nivel del pocillo para el compuesto. La fórmula para el modelo logístico de 4 parámetros puede expresarse como $Y = ((a - d) / (1 + (X / c)^b)) + d$, en la que Y es la respuesta, X es la concentración, a es la asíntota inferior (respuesta mínima), d es la asíntota superior (respuesta máxima), c es la CI₅₀ modelo (en las mismas unidades que X) y b es la pendiente (como se describe en De Lean, A., P. J. Munson, y D. Rodbard ("Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves." Am. J. Physiol. 235(2): E97-E102, 1978). Estas estimaciones se usan para calcular la concentración que corresponde al 50 % de inhibición.

20

25

Los compuestos se ensayaron de acuerdo con el Procedimiento 2 anterior produciendo los valores de CI₅₀ descritos en la Tabla C.

Tabla C			
Nº de Ejemplo	CI ₅₀ de PDE5 (nM)	Nº de Ejemplo	CI ₅₀ de PDE5 (nM),
1	3,28	25	1,87
2	2,38	26	47,1
3	1,01	27	9,31
4	0,225	28	43,1
5	0,203	29.	3,07
6	0,313	30	311
7	0,083	31	45,8
8	0,517	32	158
9	0,248	33	13,6
10	0,193	34	12,6
11	0,177	35	1,69
12	0,721	36	423
Nº de Ejemplo	CI ₅₀ de PDE5 (nM),	Nº de Ejemplo	CI ₅₀ de PDE5 (nM),
13	1,35	37	18,1
14	832	38	42,2
15	1190	39	0,217
16	3,34	40	0,296
17	7,71	41	0,249
18	29,9	42	0,421
19	102	43	0,208
20	1,59	44	0,33
21	413	45	0,295
22	>2000	46	0,306
23	1790	47	0,226
24	1400	48	1,07

P. Ensayos Ex Vivo

Procedimiento 3: Ensayo de Anillo Aórtico

- 5 Puede ensayarse un compuesto de ensayo en un ensayo *ex vivo* que mide la relajación directa de los anillos aórticos de rata expuestos al compuesto. En este ensayo, un compuesto de ensayo induce una relajación de un anillo aórtico potenciando la señal de GMPc inducida por un donador de óxido nítrico exógeno estable, detiltriamina NONOato (diazeno-1-*io*-1,2-diolato) ("DETA-NO"). Una CE₅₀, con intervalos de confianza del 95 %, para relajación inducida por compuesto se calcula como un índice de potencia. La CE₅₀ es la concentración de un compuesto de ensayo que produce el 50 % de la respuesta eficaz posible máxima para un compuesto de ensayo.

10 Se asfixiaron ratas macho Sprague-Dawley (250-350g) usando gas CO₂ y se escindieron sus aortas torácicas cuidadosamente y se colocaron en tampón de Krebs. Después las aortas se diseccionaron cuidadosamente del tejido conectivo y se dividieron en 8 secciones, cada una de 3-4 mm de longitud.

15 Los anillos aórticos se suspenden entre cables de acero inoxidable paralelos en un baño tisular de 15 ml con camisa de agua (37 °C) en una tensión de reposo de 1 gramo. La tensión se mide usando transductores de tensión

isométricos y se registra usando sistema de plataforma tisular Ponemah. Se permite que cada preparación se equilibre durante al menos 60 minutos antes del ensayo del compuesto. Durante este tiempo, los tejidos también se incuban con NG-monometil L-arginina ("L-NMMA") 200 μM y se cambian los medios de incubación cada 15 a 20 minutos (se añade L-NMMA después de cada lavado para mantener la concentración final a 200 μM en cada baño tisular).

Después del periodo de equilibrado, se registran las tensiones basales para cada tejido. La respuesta vasoconstrictora a fenilefrina (1 μM) se evalúa y cuando la respuesta a fenilefrina alcanza un máximo, se evalúa posteriormente la reactividad vascular por una presentación de acetilcolina (1 μM). Después de otro periodo de lavado, se registra un segundo valor basal después de añadir la noradrenalina vasoconstrictora (25 nM) a cada baño e incubar los tejidos durante un periodo de tiempo (aproximadamente 15 minutos) suficiente para que los tejidos alcancen un tono estable. Se proporciona un flujo de óxido nítrico exógeno usando el donador de óxido nítrico estable, DETA-NO. La concentración de DETA-NO se valora (acumulativamente en incrementos semilogarítmicos) para conseguir aproximadamente de 5 a 15 % de relajación de la precontractión inducida por noradrenalina. Las curvas de respuesta a concentración acumulativa se construyen en un anillo único, típicamente usando 5 dosis/anillo y permitiendo 15 minutos entre cada adición.

Procedimiento 4: Ensayo de Anillo Aórtico Alternativo

El procedimiento 3 puede modificarse para proporcionar un protocolo alternativo para medir la relajación directa de los anillos aórticos de rata expuestos a un compuesto de ensayo. Este procedimiento alternativo varía del Procedimiento 3 como se describe a continuación:

Para el procedimiento alternativo, el endotelio se retira primero frotando suavemente el lumen del vaso entre los dedos antes de preparar los anillos (anillos despojados). La tensión en reposo se ajusta a 2 gramos y la respuesta vasoconstrictora a una concentración máxima de fenilefrina (1 μM) se evalúa, seguido (después de un periodo de lavado) de dos exposiciones adicionales a fenilefrina 300 nM. La relación de respuesta a concentración con noradrenalina se construye en cada tejido sobre el intervalo de concentración de 0,1 a 300 nM. Después de otro periodo de lavado, los tejidos se restringen con una concentración de CE_{90} de noradrenalina para ensayo de compuesto.

Q. Protocolos Biológicos-Ensayos *In vivo*

Procedimiento 5: Ensayo Culex™

El efecto de un compuesto de ensayo en la presión sanguínea arterial sistémica puede evaluarse en un modelo de rata consciente espontáneamente hipertensiva precanulada ("SHR"). Este ensayo se realiza usando un sistema de toma de muestras de sangre automático ("ABS"). El sistema de ABS Culex™ (Bioanalytical System, Inc., West Lafayette, IN) comprende un ordenador portátil, cuatro unidades de control y jaulas metabólicas. Este sistema de ABS permite la recogida de múltiples muestras sanguíneas a partir de una sola rata sin provocar tensión indebida al animal. Además, el sistema ABS permite la recogida de muestras de orina que pueden usarse potencialmente para identificaciones de biomarcadores. A través de este enfoque, se realizan estudios farmacocinéticos eficaces y convencionales en las ratas conscientes no restringidas SHR simultáneamente para definir la relación entre concentración de fármaco libre en plasma o biomarcador o biomarcadores potenciales y efecto farmacológico (reducción de la presión sanguínea arterial media).

Se somete a ratas SHR a las 12 a 16 semanas de edad, que pesan aproximadamente 300 mg, a canulación quirúrgica de ambas venas yugulares y la arteria carótida derecha. Después de la recuperación quirúrgica, se coloca a los animales en jaulas Culex™ y se ligan a un brazo de respuesta a movimiento con un sensor que controla el movimiento de la jaula cuando el animal se mueve para evitar que los catéteres se giren. Se realizan conexiones entre el catéter yugular derecho y el conjunto de tubos estériles Culex™ para toma de muestras de sangre y el catéter yugular izquierdo para administración de compuesto y el catéter en la arteria carótida derecha se conecta a un transductor de presión para controlar la presión sanguínea. Para mantener la permeabilidad de los catéteres, la cánula yugular derecha se mantiene por la función "tender" del Culex™ que lava el catéter con 20 μl de solución salina con heparina (10 unidades/ml) cada 12 minutos o entre acontecimientos de toma de muestras y la cánula yugular izquierda se llena con solución salina de heparina (20 unidades/ml). La permeabilidad de la cánula de la carótida derecha se mantiene por infusión lenta de solución salina de heparina directamente en los tubos de extensión cuando no se registra presión sanguínea o a través del transductor de presión durante el control de la presión sanguínea. Se permite que los animales se aclimaten durante al menos dos horas antes de la evaluación del compuesto. Puede administrarse un compuesto de ensayo por vía intravenosa o por sonda oral. Se programan protocolos de toma de muestras (tiempo y volumen de muestras) usando el software Culex™. La cantidad total de sangre retirada de cada animal no excederá 750 μl /24 horas y 10 ml/kg en un periodo de dos semanas. Se controlan el ritmo cardíaco, la presión sanguínea y la concentración de fármaco. La presión sanguínea arterial sistémica y el ritmo cardíaco se registran por PONEMAH (Gould Instrument System, Valley View, OH), un transductor de presión a través de un sistema de adquisición de datos para registrar presión sanguínea y ritmo cardíaco, durante de 6 a 24 horas basándose en protocolo experimental. La presión sanguínea arterial media (criterio de valoración primario) se analiza para evaluar la eficacia del compuesto.

Las muestras sanguíneas se analizan para medir la concentración de fármaco en plasma usando el procedimiento de CL/EM/EM descrito posteriormente y para evaluar biomarcadores potenciales.

Procedimiento de CL/EM/EM

5 Preparación de muestras: se mezclan muestras de plasma (50 μ l desconocido, control o blanco) con 10 μ l de acetonitrilo: agua o una solución convencional de un compuesto de ensayo y 150 μ l de solución de patrón interno (100 ng/ml de un compuesto de ensayo en acetonitrilo). La mezcla se centrifuga a 3000 rpm durante 5 minutos y se transfieren 125 μ l del sobrenadante a una placa de 96 pocillos. El disolvente se evapora en una corriente de nitrógeno y el resto se reconstituye con 80 μ l de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso 0,1 % (20:80 v/v).

10 Se inyecta un volumen de 20 μ l de cada muestra preparada en una columna Phenomenex Synergi 4 μ m MAX-RP 2.0 x 75 mm y se eluye a 0,4 ml/minuto usando elución de gradiente de ácido fórmico acuoso 0,1 % (fase móvil A) a acetonitrilo (fase móvil B). El programa de gradiente consiste en la aplicación inicial de fase móvil A 90 %, seguido de un gradiente lineal a fase móvil B 75 % de 0,2 a 1,15 minutos después de la inyección y mantenido al 75 % de la fase móvil B hasta 2,0 minutos. La fase móvil se cambió linealmente de nuevo al 90 % de fase móvil A de 2,0 a 2,10 minutos y la siguiente inyección tuvo lugar a los 3,0 minutos. La detección se realizó por espectrometría de masas
15 usando electronebulización iónica positiva (ESI) con control de reacción múltiple de las transiciones m/z 454,00 (MH+ un compuesto de ensayo) \rightarrow m/z 408,00, m/z 466,24 (MH+ un compuesto de ensayo) \rightarrow 409,33. El potencial de nebulización iónica se establece a 5000. Se construye una curva de calibración usando las relaciones de área máxima del analito en relación con el patrón interno. Las concentraciones de sujeto se determinan por predicción inversa a partir de sus relaciones de área máxima frente a la curva de calibración.

20 Procedimiento 6: Implantación de Transmisores de Radio y Exploración Posterior de la Presión Sanguínea por Telemetría en Ratas Espontáneamente Hipertensivas

Se anestesiaron ratas SHR con gas isoflurano mediante una máquina de anestesia de isoflurano que se calibra para suministrar isoflurano en un intervalo de porcentajes a medida que el oxígeno pasa a través de las cámaras interiores de la máquina. Los animales se colocan en una cámara de inducción y se les administra isoflurano a 4-5 %
25 para conseguir un plano quirúrgico de anestesia. Se mantienen a 1-2 % durante el procedimiento quirúrgico mediante un cono nasal, con isoflurano suministrado mediante un dispositivo de anestesia de isoflurano menor en la mesa quirúrgica.

Después de la administración de anestesia, se implanta a las ratas transmisores usando procedimientos asépticos con unidades de radiotelemetría estériles disponibles en el mercado (Data Sciences, International, Roseville, MN
30 55113-1136). Antes de la cirugía, se afeita el campo quirúrgico, se frota con solución antimicrobiana marca Dial™ (que contiene gluconato de clorhexidina 4 % y alcohol isopropílico 4 %) seguido de una aplicación de solución de pulverización de yodo (10 %). Se preforma una laparotomía de 2,5 a 3,0 cm y se implantan las unidades de radiotelemetría en el abdomen, con la punta de catéter insertada en la aorta abdominal. Se usan retractores de Baby
35 Weitlaner para conservar el tejido blando. Se disecciona parcialmente una sección de 1 cm de la aorta abdominal y esa sección se pinza de manera cruzada brevemente, se perfora con una aguja de calibre 21 y se introduce la punta de catéter transmisor en el vaso y se asegura con una sutura de seda 4.0 sencilla anclada en el músculo psoas adyacente. El cuerpo transmisor se inserta después en la cavidad abdominal y simultáneamente se asegura a la pared muscular abdominal mientras se cierra con sutura de seda 4.0. La capa de piel se cierra con sutura absorbible
40 4.0 continua subdérmica. Se administra una administración subcutánea (s.c.) de marcaína seguido de una aplicación tópica de yodo en y alrededor de la línea de sutura, respectivamente, tras cerrar. Todas las ratas reciben una inyección posoperatoria de buprenorfina a 0,05 mg/kg, s.c. antes de recuperar la consciencia. Un volumen de dosis típico para una rata de 0,300 kg será de 0,050 ml. Las ratas deben estar completamente recuperadas de su anestesia operatoria antes de la administración de buprenorfina. Reciben después la misma dosis una vez diaria durante 2 días consecutivos, a no ser que el animal demuestre que tiene dolor posoperatorio de deterioro.

45 Después de la cirugía, las ratas se devuelven a sus jaulas y se alojan individualmente en jaulas de fondo sólido con cama de papel. Se permite un periodo de no menos de 7 días para la recuperación antes de que se inicien los procedimientos experimentales. Se ha observado que las ratas son típicamente hipertensivas durante varios días después de la cirugía y vuelven a sus niveles "normotensivos" aproximadamente el día 7 después de la cirugía. Se alimentan con pienso de rata convencional y agua a voluntad a lo largo de la línea temporal experimental.

50 Se administran compuestos de ensayo por vía intragástrica (i.g.) mediante sonda, usando una aguja de sonda de calibre 18 de acero inoxidable de 6,35 cm con un extremo en bola. Para dosificación diaria sencilla, el volumen diana es de 3,33 ml/kg, i.g. El volumen de dosis para un compuesto de ensayo es de aproximadamente 1 ml/rata. Los vehículos en los que se administra el compuesto de ensayo son metilcelulosa (0,5 %) + Tween 80 (0,1 %) en tampón citrato 50 mM pH=5,0.

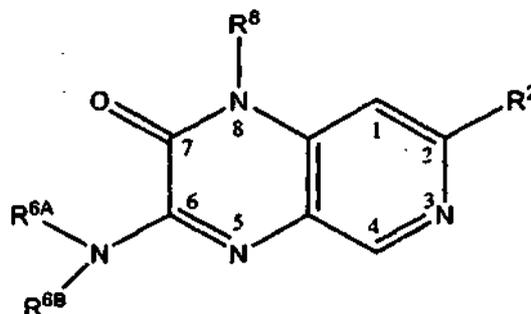
55 Se obtendrán datos de presión sanguínea usando el programa de adquisición de datos de Data Sciences International (Versión 3.0). Se registran las muestras de presión sanguínea a intervalos de 1,5-3 minutos durante una duración de 5 segundos 24 horas al día durante todo el estudio. Estos datos se procesan por el software de análisis de datos de Data Science en medias de un intervalo de tiempo deseado. Todas las demás reducciones de

datos se analizan en hojas de cálculo de Microsoft Excel™.

5 Todos los documentos mencionados en la presente solicitud se incorporan expresamente por referencia como si se expusieran completamente. Cuando se introducen elementos de la presente invención o la realización o realizaciones preferidas de la misma, los artículos “un”, “una”, “el” y “dicho” pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos “comprendiendo”, “incluyendo” y “teniendo” pretenden ser inclusivos y significar que pueden existir elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, en el que el compuesto tiene la estructura de Fórmula I:



(I)

5 y en la que:

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heterociclilo de anillo de 3 a 10 miembros en el que dichos sustituyentes arilo y heterociclilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, OR^{201} , $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$; R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi y $-C(O)NH_2$; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 3 a 14 miembros parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$ y $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, en los que (a) dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, y (b) dichos sustituyentes arilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{601}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ y $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$; R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo, en los que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquenilo, alquinilo, haloalquenilo, hidroxialquenilo, carboxialquenilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi, y (b) dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo R^{601} y R^{602} pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi; R^8 es alquilo; en el que dicho sustituyente R^8 pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, alquenilo, alquinilo, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$ y $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$, en los que dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo y alcoxi; y R^{801} y R^{802} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo, en los que (a) cuando dicho alquilo es metilo, dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor, (b) cuando dicho alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi, y (c) dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo R^{801} y R^{802} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano,

hidroxi, carboxi, oxo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

5 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo y piridinilo, en los que el fenilo, tienilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alqueno, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dichos sustituyentes alquilo y alqueno pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$; y R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi y alcoxi; R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros, parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ y $-C(O)NR^{603}R^{604}$, y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en los que (a) dicho R^{601} y R^{602} alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, carboxi, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi; R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$; y R^{801} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo en los que (a) cuando dicho alquilo es metilo, dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor, (b) cuando dicho alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, carboxi, oxo y alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R^8 es alquilo de C_1 a C_4 sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es alquilo de C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que:

35 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo y piridinilo, en los que el fenilo, tienilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, halógeno, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-OR^{203}$, y R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que:

40 el fenilo, tienilo y piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, cloro, flúor, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 3 en el que:

45 R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y diazepinilo, en los que el pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazepinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{601}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en los que dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ y $-NR^{603}R^{604}$; y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar

opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 8. El compuesto de la reivindicación 3 en el que en $\text{R}^{6\text{A}}$ y $\text{R}^{6\text{B}}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo, en el que el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 3 en el que:

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo, en los que el fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, cloro, flúor, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, y $\text{R}^{6\text{A}}$ y $\text{R}^{6\text{B}}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, en los que el piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que:

R^2 es piridinilo sustituido con metoxi;

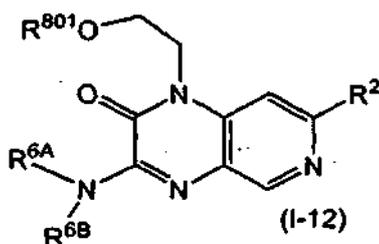
$\text{R}^{6\text{A}}$ y $\text{R}^{6\text{B}}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y

25 R^8 es propoxietilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, en el que el compuesto tiene la estructura de Fórmula I -12:

30



y en el que

R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{N}(\text{R}^{202})\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{201}$; en los que dichos sustituyentes alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-\text{OR}^{203}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$;

35

R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

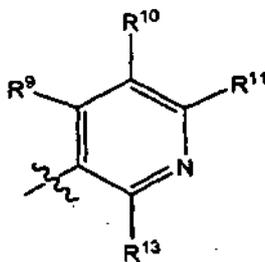
40

$\text{R}^{6\text{A}}$ y $\text{R}^{6\text{B}}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de anillo de 5 a 7 miembros parcial o totalmente saturado, en el que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, alqueno, alquino, ciano, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, cicloalquilo, arilo y heterociclilo, en los que (a) dichos sustituyentes alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alqueno, alquino y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -

45

OR^{603} , $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$,
 $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$,
 $S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{604}R^{604}$, y (b) dichos sustituyentes arilo y heterociclilo R^6 pueden estar
 5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 consiste en halógeno, alquilo, alqueno, alquino, ciano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$,
 $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{601}$, $-S(O)_2R^{601}$,
 $-N(R^{601})S(O)R^{602}$ y $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;
 R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,
 10 alqueno y alquino, en los que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo,
 carboxilo, oxo, alquino, haloalquino, hidroxilo-alquino, carboxilo-alquino, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y
 carboxialcoxi, y (b) dichos sustituyentes alqueno y alquino R^{601} y R^{602} pueden estar opcionalmente sustituidos
 con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano,
 15 hidroxilo, carboxilo, oxo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxi-alcoxi; y
 R^{601} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, y metilo, etilo y propilo, en los que dichos metilo,
 etilo y propilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor.

12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R^2 es



20 en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro,
 flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y
 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que cada uno de R^9 , R^{10} y R^{13} es hidrógeno, y R^{11} se selecciona entre
 el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$,
 $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 14. El compuesto de la reivindicación 12 en el que cada uno de R^9 , R^{10} y R^{13} es hidrógeno, y R^{11} es metoxi; o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 11, en el que:

R^{6A} y R^{6B} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que
 consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazepinilo, en los que el pirrolidinilo, piperidinilo,
 30 piperazinilo, morfolinilo, y diazepinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo,
 hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$,
 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

35 7-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-metoxipiridin-3-il)-3-morfolin-4-il-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 40 3-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 {4-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acetato de terc-
 butilo;
 ácido {4-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acético;
 3-[(3S)-4-(2-hidroxetil)-3-metilpiperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 45 3-[4-(3-hidropropil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-
 ona;
 3-[4-(3-hidropropil)piperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona,
 3-[4-(2-hidroxetil)-1,4-diazepan-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-clorofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 50 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-hidroxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 7-(4-(dimetilamino)-2-metilfenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-clorofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-metoxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 7-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-isopropoxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona,
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(isoquinolin-5-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-(hidroximetil)fenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 10 7-(4-etoxifenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2,3-difluorofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)-7-p-tolilpirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-acetiltiofen-2-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 15 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(3-metoxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(3-(hidroximetil)fenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)-7-(piridin-3-il)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona,
 7-(3-etoxifenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 20 7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-metoxi-3-metilfenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)-7-m-tolilpirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(2-hidroxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 25 3-(4-etilpiperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(1,2-dihidro-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-3-il)piperidin-3-carboxamida;
 1-(1,2-dihidro-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-3-il)piperidin-4-carboxamida,
 3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 30 3-(4-((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-
 ona;
 3-(4-((2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-
 ona;
 3-(4-((S)-2-hidroxi-propil)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 35 3-(4-((R)-2-hidroxi-propil)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(4-(3-hidroxi-propil)-1,4-diazepan-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-
 1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
 40 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo, para su uso como un medicamento.
 20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del
 45 mismo, para su uso al tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular,
 afecciones metabólicas, afecciones del sistema nervioso central, afecciones pulmonares, disfunción sexual,
 disfunción renal y dolor.
 21. El compuesto de la reivindicación 20 en el que la afección cardiovascular es hipertensión.
 22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del
 50 mismo, para su uso al promover neurorestauración en un sujeto.
 23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 17, uno o más agentes terapéuticos adicionales y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 55 reivindicaciones 1 a 17, uno o más inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa y un vehículo
 farmacéuticamente aceptable.