

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 590**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61P 19/08** (2006.01)

**A61P 21/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2007 E 07810993 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2069352**

54 Título: **Ciertas entidades químicas, composiciones y métodos**

30 Prioridad:

**02.08.2006 US 835272 P**

**30.03.2007 US 921054 P**

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

**23.01.2014**

73 Titular/es:

**CYTOKINETICS, INC. (100.0%)  
280 EAST GRAND AVENUE  
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**MUCI, ALEX;  
FINER, JEFFREY T.;  
LU, PU-PING;  
RUSSELL, ALAN JAMES;  
MORGAN, BRADLEY P. y  
MORGANS, DAVID J., JR.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 439 590 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**

Ciertas entidades químicas, composiciones y métodos

5 Se proporcionan ciertas entidades químicas que modulan la miosina esquelética, la actina esquelética, la tropomiosina esquelética, la troponina C esquelética, la troponina I esquelética, la troponina T esquelética y el músculo esquelético, incluyendo fragmentos e isoformas de los mismos, así como el sarcómero esquelético. También se proporcionan ciertas entidades químicas, composiciones farmacéuticas y medicamentos para el tratamiento de una o más de obesidad, sarcopenia, síndrome de desgaste, fragilidad, caquexia, espasmo muscular, debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática, y enfermedad neuromuscular.

10 El citoesqueleto de las células musculares esqueléticas y cardíacas es único en comparación con el de otras células. Consiste de una colección casi cristalina de proteínas citoesqueléticas estrechamente compactadas llamadas el sarcómero. El sarcómero está organizado esmeradamente como una matriz interdigitante de filamentos delgados y gruesos. Los filamentos gruesos están compuestos de miosina, la proteína motora responsable de transducir la energía química de la hidrólisis del ATP en fuerza y movimiento dirigido. Los filamentos delgados están compuestos de monómeros de actina dispuestos en una matriz helicoidal. Hay cuatro proteínas reguladoras enlazadas a los filamentos de actina, que permite que la concentración sea modulada por iones de calcio. Una afluencia de calcio intracelular inicia la contracción muscular; los filamentos gruesos y delgados se deslizan unos sobre los otros conducidos por interacciones repetitivas de los dominios motores de la miosina con los filamentos de actina delgados.

15 La miosina es la más extensivamente estudiada de todas las proteínas motoras. De las trece clases distintas de miosina en células humanas, la miosina clase II es responsable de la contracción del músculo esquelético, cardíaco y blando. Esta clase de miosina es significativamente diferente en la composición de aminoácidos y en la estructura global de la miosina en las otras doce clases distintas. La miosina II consiste de dos dominios de cabezas globulares ligados juntos por una cola espiral-espiral alfa-helicoidal larga que ensambla con otras miosinas II para formar el núcleo del filamento grueso del sarcómero. Las cabezas globulares tienen un dominio catalítico en donde la actina enlaza y las funciones del ATP de la miosina tienen lugar. Una vez enlazadas a un filamento de actina, la liberación de fosfato (véase ATP a ADP) lleva a un cambio en la conformación estructural del dominio catalítico que a su vez altera la orientación del dominio del brazo de palanca que enlaza con la cadena ligera que se extiende desde la cabeza globular; este movimiento es denominado golpe de fuerza. Este cambio en la orientación de la cabeza de la miosina en relación con la actina causa que el filamento grueso del que es parte se mueva con respecto al filamento de actina delgado al que está enlazado. El desenlace de la cabeza globular del filamento de actina (también modulado por  $Ca^{2+}$ ) acoplado con el retorno del dominio catalítico y la cadena ligera a su conformación/orientación de partida completa el ciclo de contracción y relajación, responsable del movimiento intracelular y la contracción del músculo.

20 La tropomiosina y la troponina median el efecto del calcio en la interacción en la actina y la miosina. el complejo de troponina esquelético regula la acción de varias unidades de actina a la vez, y está comprendido de tres cadenas de polipéptidos: troponina C esquelética, que enlaza con iones de calcio; troponina I, que enlaza con la actina; y troponina T, que enlaza con la tropomiosina.

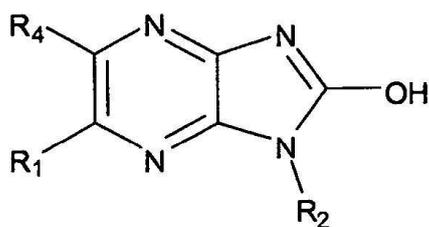
25 Se piensa que la concentración anormal de músculo esquelético es una causa patogénica de varios trastornos, incluyendo obesidad, sarcopenia, síndrome de desgaste, fragilidad, caquexia, espasmo muscular, debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática, y enfermedad neuromuscular, que plantean serios problemas de salud como enfermedades adultas. La contracción y relajación del músculo esquelético son controlados principalmente por aumentos y disminuciones del calcio intracelular.

30 En consecuencia, hay una necesidad para el desarrollo de nuevos compuestos que modulen el músculo esquelético. Permanece una necesidad de agentes que exploten nuevos mecanismos de acción y que puedan tener mejores resultados en términos de alivio de síntomas, seguridad, y mortalidad del paciente, tanto a corto plazo como a largo plazo y un índice terapéutico mejorado.

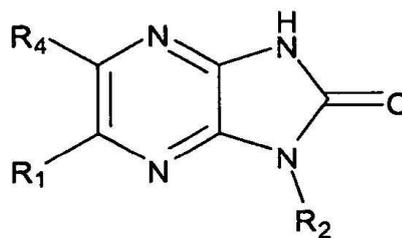
35 Se proporciona al menos una entidad química elegida de compuestos de Fórmula I y compuestos de Fórmula II:

60

65



Fórmula I



Fórmula II

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde

$R_1$  es seleccionado de acilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfanilo, sulfínilo, carboxi, y alcoxicarbonilo;

$R_2$  es seleccionado de 1-(R)-feniletilo, 1-(S)-feniletilo, bencilo, 3-pentilo, 4-heptilo, 4-metil-1-morfolimopetano-2-il, isobutilo, ciclohexilo, ciclopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxitbutano-2-il, tetrahidro-2H-pirano-4-ilo, 1-metoxibutano-2-ilo, 1-aminobutano-2-ilo, y 1-morfolinobutano-2-ilo;

y  $R_4$  es H;  
siempre que  $R^1$  no sea hex-1-enil,  
en donde "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que puede ser saturado o tener uno o más enlaces dobles carbono-carbono.

También se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos una entidad química descrita en la presente.

También se proporcionan medicamentos para tratar a un paciente que tiene una enfermedad elegida de obesidad, sarcopenia, síndrome de desgaste, fragilidad, caquexia, espasmo muscular, debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática, y enfermedad neuromuscular, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una entidad química descrita en la presente.

Se divulga en la presente un método de tratar una o más de obesidad, sarcopenia, síndrome de desgaste, fragilidad, caquexia, espasmo muscular, debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática, enfermedad neuromuscular y otras indicaciones en un mamífero dicho método comprende administrar a un mamífero con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una entidad química descrita en la presente o una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos una entidad química descrita en la presente.

También se divulga un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad sensible a la modulación de una o más de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina C esquelética, troponina I esquelética, troponina T esquelética y músculo esquelético, incluyendo fragmentos e isoformas de los mismos, así como el sarcómero esquelético en un mamífero, dicho método comprende administrar a un mamífero con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una entidad química descrita en la presente o una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos una entidad química descrita en la presente.

También se divulga un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad sensible a la potenciación de una o más de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina C esquelética, troponina I esquelética, troponina T esquelética y músculo esquelético, incluyendo fragmentos e isoformas de los mismos, así como el sarcómero esquelético en un mamífero, dicho método comprende administrar a un mamífero con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una entidad química descrita en la presente o una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos una entidad química descrita en la presente.

También se divulga un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de una o más de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina C esquelética, troponina I esquelética, troponina T esquelética y músculo esquelético, incluyendo fragmentos e isoformas de los mismos, así como el sarcómero esquelético en un mamífero, dicho método comprende administrar a un mamífero con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una entidad química descrita en la presente o una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos una entidad química descrita en la presente.

Otros aspectos y realizaciones serán aparentes para los expertos en la técnica de la siguiente descripción detallada.

Como se usa en la presente especificación, las siguientes palabras o frases se pretende generalmente que tengan los significados establecidos a continuación, excepto en la medida que el contexto en el que son usadas indique lo contrario.

5

Las siguientes abreviaciones y términos tienen los significados indicados hasta el final:

- Ac = acetilo  
 APCI = ionización química a presión atmosférica  
 atm = atmósfera  
 Boc = terc- butoxicarbonilo  
 c- = ciclo  
 CBZ = carbobenciloxi = benziloxicarbonilo  
 CDI = carbonildiimidazol  
 DCM = diclorometano = cloruro de metileno =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 DIEA = DIPEA = N, N- diisopropiletilamina  
 DMF = N, N- dimetilformamida  
 DMSO = sulfóxido de dimetilo  
 (DPPF) PdCl<sub>2</sub> = [1, 1'- bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II)  
 Et = etilo  
 EtOAc = acetato de etilo  
 EtOH = etanol  
 g = gramo  
 GC = cromatografía de gases  
 h o hr = hora  
 HPLC = Cromatografía líquida de alta presión  
 i- = iso  
 kg o Kg = kilogramo  
 l o L = litro  
 LCMS = cromatografía líquida- espectrometría de masas  
 m/z = proporción masa a carga  
 Me = metilo  
 NMP = 1- metil- 2- pirrolidinona  
 NMR = resonancia magnética nuclear  
 MPLC = cromatografía líquida de media presión  
 min = minuto  
 mg = miligramo  
 mL o ml = mililitro  
 MW = microonda  
 n- = normal  
 Ph = fenilo  
 (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd = tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0)  
 (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> = diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II)  
 rt o RT = temperatura ambiente  
 s- = spec- = secundaria  
 t- = terc- = terciaria  
 TES = trietilsilil o trietilsilano  
 TMS = trimetilsilil o trimetilsilano  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 THF = tetrahidrofurano  
 TLC = cromatografía en capa fina  
 UV = ultravioleta  
 Vol = volumen equivalente en mUg o UKg para el reactivo limitante a menos que se indique lo contrario

55 Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye situaciones donde el evento o circunstancia tiene lugar y situaciones en las que no. Por ejemplo "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que dichos grupos no se pretende que introduzcan ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no factibles, y/o inherentemente inestables.

65 "Alquilo" abarca la cadena recta y la cadena ramificada que tienen el número de átomos de carbono indicado, habitualmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, como 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> abarca tanto el alquilo de cadena recta como de cadena ramificada de desde 1 a 6 átomos de carbono. Cuando se menciona un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende que estén abarcadas todas las versiones de cadena ramificada y recta que tienen ese número de

carbonos; así, por ejemplo, "butilo" se entiende que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y -t-butilo; "propilo" incluye "n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a siete carbonos. En ciertas realizaciones, "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a seis carbonos. Ejemplo se grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, y similares. El alquileo es un subconjunto del alquilo, referente a los mismos residuos que el alquilo, pero teniendo dos puntos de unión. Los grupos alquileo tendrán habitualmente de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquileo  $C_0$  indica un enlace covalente y alquileo  $C_1$  es un grupo metileno.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o recta insaturado que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono derivado por la eliminación de una molécula de hidrógeno de los átomos de carbono adyacentes del alquilo padre. El grupo puede estar o en la configuración cis o en la trans sobre el enlace doble. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no están limitados a, etenilo; propenilos como prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, prop-2-en-1-il (alilo), prop-2-en-2-il; butenilos como but-1-en-1-il, but-1-en-2-il, 2-metil-prop-1-en-1-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, but-2-en-2-il, buta-1,3-dien-1-il, buta-1,3-dien-2-il; y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono. "alquenilo inferior" se refiere a grupos alquenilo que tienen de dos a seis carbonos.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o recta insaturado que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono derivado por la eliminación de dos moléculas de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo padre. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propinilos como prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il; butinilos como but-1-in-1-il, but-1-in-3-il, but-3-in-1-il; y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 3 a 6 átomos de carbono. "Alquinilo inferior" se refiere a grupos alquinilo que tienen de dos a seis carbonos.

"Cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico no aromático, teniendo habitualmente de 3 a 7 átomos de carbono n el anillo. El anillo puede estar saturado o tener uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo, así como grupos de anillos enjaulados y puenteados como norbornano.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, incluyendo de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración recta, ramificada, cíclica y combinaciones de las mismas unidas a la estructura padre a través de un oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que contiene de uno a seis carbonos.

El término "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en donde el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O- (alquilo sustituido) en donde "alquilo sustituido" se refiere a alquilo en donde uno o más (como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente elegido independientemente de:

-  $R^a$ , - $OR^b$ , amino opcionalmente sustituido (incluyendo  $NR^cCOR^b$ ,  $-NR^cCO_2R^a$ ,  $-NR^cCONR^bR^c$ ,  $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ , y  $-NR^cSO_2R^a$ ), halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo), acilo opcionalmente sustituido (como - $COR^b$ ), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (como - $CO_2R^b$ ), aminocarbonilo (como - $CONR^bR^c$ ), - $OCOR^b$ , - $OCO_2R^a$ , - $OCOR^bR^c$ , - $OCOR^bR^c$ , - $OP(O)OR^b$ , sulfanilo, sulfínilo, y sulfonilo.

donde  $R^a$  es elegido de alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

$R^b$  es elegido de H, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

$R^c$  es elegido independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido; o

$R^b$  y  $R^c$ , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_1-C_4$ , arilo, heteroarilo, arilo-alquilo  $C_1-C_4$ , heteroarilo-alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alquilo - $OC_1-C_4$ , alquilfenilo - $OC_1-C_4$ , alquilo - $C_1-C_4-OH$ , haloalquilo - $OC_1-C_4$ , halo, -OH, - $NH_2$ , alquilo - $C_1-C_4-NH_2$ , -N (alquilo  $C_1-C_4$ ) (alquilo  $C_1-C_4$ ), -NH (alquilo  $C_1-C_4$ ), -N (alquilo  $C_1-C_4$ ) (alquilfenilo  $C_1-C_4$ ), -NH (alquilfenilo  $C_1-C_4$ ), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), - $CO_2H$ , -C(O) alquilo  $C_1-C_4$ , -CON (alquilo  $C_1-C_4$ ) (alquilo  $C_1-C_4$ ), -CONH (alquilo  $C_1-C_4$ ), - $CONH_2$ , -NHC(O) (alquilo  $C_1-C_4$ ), -NHC(O) (fenilo), -N (alquilo  $C_1-C_4$ ) C(O) (alquilo  $C_1-C_4$ ), -N (alquilo  $C_1-C_4$ ) C(O) (fenilo), -C(O) alquilo  $C_1-C_4$ , -C(O) alquilfenilo  $C_1-C_4$ , -C(O) haloalquilo  $C_1-C_4$ , -OC(O) alquilo  $C_1-C_4$ , - $SO_2$  (alquilo  $C_1-C_4$ ), - $SO_2$  (fenilo), - $SO_2$  (haloalquilo  $C_1-C_4$ ), - $SO_2NH_2$ , - $SO_2NH$  (alquilo  $C_1-C_4$ ), - $SO_2NH$  (fenilo), - $NHSO_2$  (alquilo  $C_1-C_4$ ), - $NHSO_2$  (fenilo), y - $NHSO_2$  (haloalquilo  $C_1-C_4$ ).

En algunos compuestos, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" o -O- (alquileo opcionalmente sustituido)- (alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos como - $OCH_2CH_2OCH_3$ , y residuos de éteres de glicol

como polietilenglicol, y  $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$ , donde x es un entero de 2-20, como de 2-10 y, por ejemplo, 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido es el hidroxialcoxi o  $-OCH_2(CH_2)_yOH$ , donde y es un entero de 1-10 como 1-4.

5 El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula (alcoxi) (C=O)- unido a través del carbono del carbonilo en donde el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Así un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un conector de carbonilo. "Alcoxicarbonilo inferior" se refiere a un grupo alcoxicarbonilo en donde el grupo alcoxi es un grupo alcoxi inferior.

10 El término "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)- O- C (O)- en donde el grupo está unido a la estructura padre a través de la funcionalidad del carbonilo y en donde sustituido se refiere al alquilo en donde uno o más (como hasta 5, por ejemplo, hasta 39 átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente elegido independientemente de:

15 - R<sup>a</sup>, -OR<sup>b</sup>, amino opcionalmente sustituido (incluyendo NR<sup>c</sup>COR<sup>b</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C (NR<sup>c</sup>) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C (NCN) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y- NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>), halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo), acilo opcionalmente sustituido (como -COR<sup>b</sup>), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (como -CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>), aminocarbonilo (como -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -OCOR<sup>b</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OP (O) (OR<sup>b</sup>) OR<sup>c</sup>, sulfanilo, sulfinilo, y sulfonilo.

20 donde R<sup>a</sup> es elegido de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>b</sup> es elegido de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

25 R<sup>c</sup> es elegido independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido; o

R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, arilo, heteroarilo, arilo- alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub> -, heteroarilo- alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub> -, haloalquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, alquilo -OC<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, alquilfenilo -OC<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub> - OH, haloalquilo -OC<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>- NH<sub>2</sub>, -N (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - NH (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - N (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) (alquilfenilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - NH (alquilfenilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -C (O) alquilo O C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, -CON (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - CONH (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - CONH<sub>2</sub>, -NHC (O) (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - NHC (O) (fenilo), - N (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) C (O) (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - N (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) C (O) (fenilo), - C (O) alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, -C (O) alquilfenilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, -C (O) haloalquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, -OC (O) alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - SO<sub>2</sub> (fenilo), - SO<sub>2</sub> (haloalquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - SO<sub>2</sub>NH (fenilo), - NHSO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>), - NHSO<sub>2</sub> (fenilo), y - NHSO<sub>2</sub> (haloalquilo C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>).

40 "Acilo" se refiere a los grupos H- C (O)-, (alquilo)-C (O), (arilo)- C (O) -, (heteroarilo)- C (O), y (heterocicloalquilo)-C (O) -, en donde el grupo está unido a la estructura padre a través de la funcionalidad carbonilo, y en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. Ejemplos incluyen acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo, t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo y similares. "Acilo inferior" se refiere a grupos que contienen de uno a seis carbonos y "aciloxi" se refiere al grupo O-acilo.

45 El término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>-.

El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR<sup>d</sup> o -NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup> donde

50 R<sup>d</sup> es elegido de hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo, y

R<sup>e</sup> es elegido de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y en donde

55 alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo sustituido se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en donde uno o más (como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente elegido independientemente de:

60 - R<sup>a</sup>, -OR<sup>b</sup>, amino opcionalmente sustituido (incluyendo NR<sup>c</sup>COR<sup>b</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C (NR<sup>c</sup>) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C (NCN) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y- NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>), halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo), acilo opcionalmente sustituido (como -COR<sup>b</sup>), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (como -CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>), aminocarbonilo (como -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -OCOR<sup>b</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OP (O) (OR<sup>b</sup>) OR<sup>c</sup>, sulfanilo, sulfinilo, y sulfonilo, donde

R<sup>a</sup> es elegido de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>b</sup> es elegido de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

5 R<sup>c</sup> es elegido independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, heteroarilo, arilo- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, heteroarilo- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilfenilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH, haloalquilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH (alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -C (O) alquilo O C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CON (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -NHC (O) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHC (O) (fenilo), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) C (O) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) C (O) (fenilo), -C (O) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C (O) alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C (O) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OC (O) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub> (fenilo), -SO<sub>2</sub> (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH (fenilo), -NHSO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHSO<sub>2</sub> (fenilo), y -NHSO<sub>2</sub> (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y en donde acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo son como se define en la presente.

20 El término "amino sustituido" se refiere a N-óxidos de los grupos -NHR<sup>d</sup>, y NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup> cada uno como se describe anteriormente. Los N-óxidos pueden ser preparados por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxi benzoico. El experto en la técnica está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

25 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> donde R<sup>b</sup> es elegido de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

30 R<sup>c</sup> es elegido independientemente de hidrógeno y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incluye 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S en el anillo heterocicloalquilo; donde cada grupo sustituido es sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, heteroarilo, arilo- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, heteroarilo- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilfenilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH, haloalquilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH (alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -C (O) alquilo O C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CON (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -NHC (O) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHC (O) (fenilo), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) C (O) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) C (O) (fenilo), -C (O) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C (O) alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C (O) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OC (O) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub> (fenilo), -SO<sub>2</sub> (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH (fenilo), -NHSO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHSO<sub>2</sub> (fenilo), y -NHSO<sub>2</sub> (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

"Arilo" abarca:

45 anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros, por ejemplo, benceno;  
sistemas de anillos bicíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano, y tetralina; y  
sistemas de anillos tricíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

50 Por ejemplo, el arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros fusionados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O, y S. Para dichos sistemas de anillos bicíclicos, fusionados en donde sólo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan como radicales de fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres acaban en "-il" por la retirada de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se denominan añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilido. El arilo, sin embargo, no abarca o se superpone de ninguna manera con el heteroarilo, definido de forma separada a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos está fusionado con un anillo aromático heterocicloalquilo, el sistema de anillos resultantes es heteroarilo, no arilo, como se define en la presente.

"Aralcoxi" se refiere al grupo -O-aralquilo. De forma similar, "heteroaralcoxi" se refiere al grupo -O-heteroaralquilo; "ariloxi" se refiere a -O-arilo; y "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo.

65

"Aralquilo" se refiere a un residuo en el que una fracción arilo está unida a la estructura padre a través de un residuo de alquilo. Ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, fenilvinilo, fenilalilo y similares. "Heteroaralquilo" se refiere a un residuo en el que una fracción heteroarilo está unida a la estructura padre a través de un residuo alquilo. Ejemplos incluyen furanilmetilo, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.

5 "Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Dihaloarilo, dihaloalquilo, trihaloarilo, etc. se refieren a arilo y alquilo sustituidos con una pluralidad de halógenos, pero no necesariamente a una pluralidad del mismo halógeno; por lo tanto 4-cloro-3-fluorofenilo está dentro del ámbito de dihaloarilo.

10 "Heteroarilo" abarca:

anillos monocíclicos, aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos de N, O y S, con los átomos del anillo restantes siendo carbono;

15 anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos de N, O, y S, con los átomos del anillo restantes siendo carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático; y

20 anillos heterocicloalquilo tricíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 5, o en ciertas realizaciones, de 1 a 4, heteroátomos elegidos de N, O y S, con los átomos del anillo restantes siendo carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, el heteroarilo incluye un anillo aromático, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas de anillo heteroarilos bicíclicos fusionados en donde sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en cualquier anillo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de s y o en el grupo heteroarilo no es más de 2. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a (como se numera de la prioridad 1 asignada a la posición de ligamiento), 2- piridilo, 3- piridilo, 4- piridilo, 2, 3- pirazinilo, 3, 4- pirazinilo, 2, 4- pirimidinilo, 3, 5- pirimidinilo, 2, 3- pirazonilino, 2, 4- imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolinilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridazinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo, y 5, 6, 7, 8- tetrahidroisoquinolinilo. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombre acaban en "-ilo" por la retirada de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abraza o se superpone con el arilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, como se define en la presente.

40 Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O), como piridinil N-óxidos.

Por "heterocicloalquilo" se entiende un anillo no aromático, individual, habitualmente con de 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. El anillo puede ser saturado o tener uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (como se numera de la prioridad 1 asignada a la posición de ligamiento) 2- pirrolidinilo, 2, 4- imidazolidinilo, 2, 3- pirazolidinilo, 2- piperidilo, 3- piperidilo, 4- piperidilo, y 2, 5- piperizinilo. También se contemplan los grupos morfolinilo, incluyendo 2- morfolinilo y 3- morfolinilo (numerados en donde al oxígeno se asigna la prioridad 1). El heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes oxo (=O) o óxido (-O), como piperidinil N-óxido, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

55 "Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos bicíclicos en donde un anillo no aromático, habitualmente con de 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, habitualmente con de 3 a 7 átomos en el anillo, contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno y es no aromático.

60 "Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. "Esteroisómeros" son isómeros que difieren sólo en el modo en que los átomos están dispuestos en el espacio. "Enantiómeros" son un par de esteroisómeros que son imágenes especulares no superponibles uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar un mezcla racémica cuando es apropiado. "Diastereoisómeros" son esteroisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares de uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por o R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser

designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatorio) en la que rotan la luz polarizado plana en la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y pueden por lo tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta como (R)- o (S)-. La presente invención se pretende que incluya todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden ser preparados usando sintones quirales o reactivos quirales, o resueltos usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto el isómero geométrico E como el Z.

"Tautómeros" son isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten por tautomerización. "tautomerización" es una forma de isomerización e incluye tautomerización por desplazamiento de protones o prototrópica, que es considerada un subconjunto de la química basada en ácidos. "Tautomerización prototrópica" o "tautomerización por desplazamiento de protones" implica la migración de un protón acompañada por cambios en el orden de enlace, a menudo el intercambio de un enlace individual con un enlace doble adyacente. Donde la tautomerización es posible (por ejemplo en solución), se puede alcanzar un equilibrio químico de tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización ceto-enol. Un ejemplo de tautomerización ceto-enol es la interconversión de Iso tautómeros pentano-1,4-diona y 4-hidroxipent-2-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de la tautomerización fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona. Los compuestos de Fórmula I y los compuestos de Fórmula II son tautoméricos.

Un grupo o átomo saliente es cualquier grupo o átomo que, bajo las condiciones de reacción, se escindirá del material de partida, promoviendo de esta forma la reacción en un sitio especificado. Ejemplos adecuados de dichos grupos a menos que se especifique lo contrario son átomos de halógeno, y grupos mesiloxi, p-nitrobencenosulfoniloxi y tosiloxi.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y agentes retardantes de la absorción, y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Salvo en la medida que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activo suplementarios.

Grupo protector tienen el significado convencionalmente asociado con el en síntesis orgánica, es decir, un grupo que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional de tal forma que una reacción química se puede llevar a cabo en otro sitio reactivo no protegido y de tal forma que el grupo puede ser fácilmente eliminado después de que la reacción selectiva esté completa. Hay divulgados una variedad de grupos protectores, por ejemplo en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York (1999). Por ejemplo, una forma hidroxil protegida es donde al menos uno de los grupos hidroxil presentes en un compuesto está protegida con un grupo hidroxil protector. De la misma manera, pueden ser protegidos aminas y otros grupos reactivos de manera similar.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que mantienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos descritos en la presente y, que no son biológicamente o de otra forma indeseables. En muchos casos, los compuestos descritos en la presente son capaces de formar sales ácidas y/o básicas por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición básica farmacéuticamente aceptable se elige de sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

El término "solvato" se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto seleccionado de la Fórmula I y la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en asociación física con una o más moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable. Se entenderá que "un compuesto de Fórmula I" y "un compuesto de Fórmula II" abarca el compuesto de Fórmula I y el compuesto de Fórmula II, y solvatos de esos compuestos, así como mezclas de los mismos.

Los términos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo "sustituido", a menos que se defina expresamente de otra manera, se refiere respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en donde uno o más (como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de:

- R<sup>a</sup>, -OR<sup>b</sup>, amino opcionalmente sustituido (incluyendo NR<sup>c</sup>COR<sup>b</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C (NR<sup>c</sup>) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C (NCN) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>), halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo), acilo opcionalmente sustituido (como -COR<sup>b</sup>), alcocarbonilo opcionalmente sustituido (como -CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>), aminocarbonilo (como -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -OCOR<sup>b</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OP (O) (OR<sup>b</sup>) OR<sup>c</sup>, sulfanilo, sulfinilo, y sulfonilo.

donde R<sup>a</sup> es elegido de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>b</sup> es elegido de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R<sup>c</sup> es elegido independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido; o

R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o

más, como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, heteroarilo- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilfenilo

-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH, haloalquilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH (alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano,

nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -C (O) alquilo O C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CON (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -NHC (O) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHC (O) (fenilo), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) C (O) (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) C (O) (fenilo), -C (O) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C (O) alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C (O) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OC (O) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub> (fenilo), -SO<sub>2</sub> (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH (fenilo), -NHSO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHSO<sub>2</sub> (fenilo), y -NHSO<sub>2</sub> (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

El término "sulfanilo" se refiere a los grupos: -S-(alquilo), -S-(cicloalquilo), -S-(arilo), -S-(heteroarilo), y -S-(heterocicloalquilo).

El término "sulfinilo" se refiere a los grupos: -S (O)-H, -S (O)- (alquilo), -S (O)- (cicloalquilo), -S (O)- (amino), -S (O)- (arilo), -S (O)- (heteroarilo), y -S (O)- (heterocicloalquilo).

El término "sulfonilo" se refiere a los grupos: -S (O<sub>2</sub>)- (alquilo), -S (O<sub>2</sub>)- (cicloalquilo), -S (O<sub>2</sub>)- (amino), -S (O<sub>2</sub>)- (arilo), -S (O<sub>2</sub>)- (heteroarilo), y -S (O<sub>2</sub>)- (heterocicloalquilo).

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto seleccionado de la Fórmula I o la Fórmula II que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo del sujeto y la condición de la enfermedad que está siendo tratada, el peso y edad del sujeto, la severidad de la condición de la enfermedad, el compuesto particular seleccionado de la Fórmula I y la Fórmula II, el régimen de dosificación a seguir, el tiempo de administración, la manera de administración y similares, todos los cuales pueden ser fácilmente determinados por alguien experto en la técnica.

"ATPasa" se refiere a un enzima que hidroliza el ATP. Las ATPasas incluyen proteínas que comprenden motores moleculares como las miosinas.

Como se usa en la presente, "fragilidad" es un síndrome caracterizado por cumplir tres de los siguientes cinco atributos: pérdida de peso no intencionada, debilidad muscular, velocidad de marcha lenta, agotamiento, y actividad física baja.

Como se usa en la presente "caquexia" significa un defecto metabólico asociado a menudo con el cáncer que está caracterizado por la pérdida de peso progresiva debido a la deleción de tejido adiposo del músculo esquelético.

Como se usa en la presente, "espasmo muscular" significa una contracción involuntaria del músculo. Los espasmos musculares pueden llevar a calambres.

Como se usa en la presente, "debilidad muscular post-quirúrgica" se refiere a una reducción en la fuerza de uno o más músculos después de un procedimiento quirúrgico. La debilidad puede ser generalizada (es decir debilidad corporal total) o localizada a un área específica, lado del cuerpo, miembro, o músculo.

Como se usa en la presente, "debilidad muscular post-traumática" se refiere a una reducción en la fuerza de uno o más músculos después de un episodio traumático (por ejemplo lesiones corporales). La debilidad puede ser generalizada (es decir debilidad corporal total) o localizada a un área específica, lado del cuerpo, miembro, o músculo.

5 Como se usa en la presente, "enfermedad neuromuscular" significa cualquier enfermedad que afecta a cualquier parte del nervio y músculo. La enfermedad neuromuscular abarca polineuropatía del paciente crítico, bloqueo neuromuscular prolongado, miopatía aguda así como polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante  
10 neuropatías motoras y sensoriales hereditarias, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, dermatomiositis/polimiositis, neuropatía diabética, distrofinopatías, miopatías endocrinas, atrofiás musculares focales, espasmo hemifaciales, neuropatías hereditarias del tipo de la enfermedad de Charcot -Marie -Tooth, miositis por inclusión de cuerpos, enfermedad de Kennedy, síndrome miasténico de Lambert -Eaton, distrofia muscular (por ejemplo, del anillo óseo, Duchenne, Becker, miotónica, facioescapulohumeral, etc.), miopatías metabólicas,  
15 neuropatías metabólicas, neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción, miastenia gravis, neuropatía de la Ataxia de Friedreich, neuropatía de la lepra, neuropatía nutricional, parálisis periódicas, esclerosis lateral primaria, enfermedad pulmonar restrictiva, sarcoidosis y neuropatía, síndrome de Schwartz-Jampel, atrofia muscular espinal, síndrome de persona rígida, enfermedad de tiroides, lesiones nerviosas periféricas traumáticas, neuropatía vasculfítica, entre otras.

20 Como se usa en la presente "obesidad" significa tener un índice de masa corporal (IMC) mayor de o igual a  $30\text{kg/m}^2$ . El IMC se define como peso (kg) dividido por altura ( $\text{m}^2$ ). La obesidad abarca obesidad hiperplásica, un aumento en el número de células grasas, y obesidad hipertrófica, un aumento en el tamaño de células grasas. El sobrepeso se define como tener un IMC de 25 hasta  $30\text{kg/m}^2$ , como se ha señalado anteriormente, y obesidad severa (mórbida) se define como un IMC de más de o igual a  $40\text{kg/m}^2$ .

25 Como se usa en la presente, "sarcopenia" significa una pérdida de masa muscular esquelética, calidad y fuerza. A menudo la sarcopenia se atribuye al envejecimiento, pero también está asociada con la infección por VIH. La sarcopenia puede llevar a fragilidad, por ejemplo, en la vejez.

30 Como se usa en la presente, "síndrome de desgaste" significa una condición caracterizada por la pérdida de peso involuntaria asociada con fiebre crónica y diarrea. En algunas situaciones, los pacientes con síndrome de desgaste pierden el 10% del peso corporal basal en un mes.

35 Los compuestos de Fórmula I y los compuestos de Fórmula II también incluyen formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo", y "forma nueva" pueden ser usados de forma intercambiable en la presente, y se pretende que incluyan todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por  
40 ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorfa particular.

45 Las entidades químicas incluyen, pero no están limitadas a, compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en la presente incluyen sales farmacéuticamente aceptables, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente están en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los términos "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan sales farmacéuticamente aceptables, quelatos, complejos no covalentes,  
50 profármacos, y mezclas.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no están limitadas a, sales con ácidos inorgánicos como clorhidrato, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2- hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, y alcanato, como acetato,  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$  donde n varía de 0 a 4, y sales similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, y amonio.

60 Además, si el compuesto de Fórmula I o el compuesto de Fórmula II se obtiene como una sal de adición ácida, la base libre se puede obtener haciendo básica una solución de la sal ácida. A la inversa, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácidas de compuestos básicos. Aquellos expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden ser usadas para preparar sales de  
65 adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

En la presente se divulgan profármacos, por ejemplo, derivados éster o amida de los compuestos seleccionados de la Fórmula I y la Fórmula II. El término "profármaco" incluye cualquier compuesto que se vuelve un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II cuando se administra a un paciente, por ejemplo, en el momento del procesamiento metabólico del profármaco. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, acetato, formato, benzoato, y derivados similares de grupos funcionales (como grupos alcohol o amina) en los compuestos seleccionados de la Fórmula I y la Fórmula II.

El término "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación del compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos.

El término "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otra molécula en donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación de complejos puede tener lugar a través de interacciones de van der Waals, enlace de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamado enlace iónico).

El término "agente activo" se usa para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En ciertas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de una entidad química significa una cantidad efectiva, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para tratar una enfermedad, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad efectiva para tratar una enfermedad o trastorno responsable de la activación de la miosina. La cantidad terapéuticamente efectiva puede ser averiguada experimentalmente, por ejemplo analizando la concentración sanguínea de la entidad química, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

Por "significativo" se entiende cualquier cambio detectable que es estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estándar de significancia estadística como la prueba T de Student, donde  $p < 0,050$ .

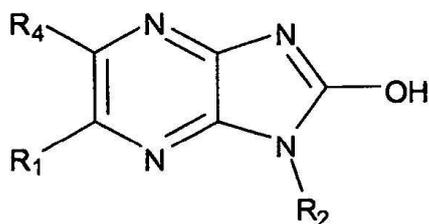
"Paciente" se refiere a un animal, como un mamífero, por ejemplo un humano, que ha sido o será el objeto del tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles en tanto terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero, y en algunas realizaciones, el paciente es humano.

"Tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo:

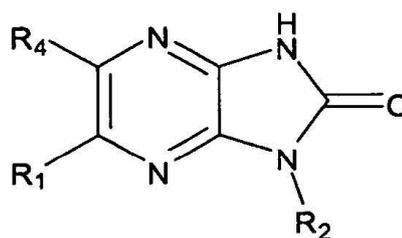
- (a) evitar la enfermedad, es decir, causando que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;
- (b) inhibiendo la enfermedad;
- (c) ralentizando o deteniendo el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
- (d) aliviando la enfermedad, es decir, causando la regresión de los síntomas clínicos.

Como se usa en la presente, "modulación" se refiere a un cambio en uno o más de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina C esquelética, troponina I esquelética, troponina T esquelética, y músculo esquelético, incluyendo fragmentos e isoformas de los mismos, así como el sarcómero esquelético como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en la presente, en relación a la actividad de la miosina o sarcómero en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento en la actividad (potenciación) o una disminución en la actividad (inhibición), y puede ser debido a la interacción directa del compuesto con la miosina o el sarcómero, o debido a la interacción del compuesto con uno o más de otros factores que a su vez efectúan uno o más de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina C esquelética, troponina I esquelética, troponina T esquelética, y músculo esquelético, incluyendo fragmentos e isoformas de los mismos, así como el sarcómero esquelético.

Se proporciona al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula I y compuestos de Fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R<sub>1</sub> es seleccionado de acilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfanilo, sulfino, carboxi, y alcoxycarbonilo;

5 R<sub>2</sub> es seleccionado de 1-(R)-feniletilo, 1-(S)-feniletilo, bencilo, 3-pentilo, 4-heptilo, 4-metil-1-morfolimopetano-2-il, isobutilo, ciclohexilo, ciclopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxibutano-2-ilo, tetrahydro-2H-pirano-4-ilo, 1-metoxibutano-2-ilo, 1-aminobutano-2-ilo, y 1-morfolinobutano-2-ilo;

y R<sub>4</sub> es H;

10 siempre que R<sup>1</sup> no sea hex-1-enil,

en donde "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que puede ser saturado o tener uno o más enlaces dobles carbono-carbono.

15 R<sub>2</sub> es seleccionado de 1-(R)-feniletilo, 1-(S)-feniletilo, bencilo, 3-pentilo, 4-heptilo, 4-metil-1-morfolimopetano-2-il, isobutilo, ciclohexilo, ciclopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxibutano-2-il, tetrahydro-2H-pirano-4-ilo, 1-metoxibutano-2-ilo, 1-aminobutano-2-ilo, y 1-morfolinobutano-2-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es seleccionado de acilo, alquilo inferior, alqueno, alquino, alcoxi inferior y -S-(alquilo inferior).

20 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es seleccionado de acilo, y alquilo inferior,; alqueno, alquino, alcoxi inferior, y -S-(alquilo inferior).

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es seleccionado de acilo, alqueno, alquino, alcoxi inferior, -S-(alquilo inferior) y alquilo inferior.

25 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es seleccionado de acilo, alqueno, alquino, alcoxi inferior, -S-(alquilo inferior) y alquilo inferior.

30 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es seleccionado de metilo, etilo, propilo, hexenilo, butenilo, propenilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi y metilsulfanilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es seleccionado de, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo isobuten-1-ilo, (Z)-propen-1-ilo, (E)-propen-1-ilo, propen-2-ilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi y, metilsulfanilo.

35 R<sub>4</sub> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es elegido de los compuestos enumerados en la reivindicación 3 ó 4.

40 Los compuestos de Fórmula I pueden ser denominados y numerados (por ejemplo, usando NamExpert™ disponible de Cheminnovation o la característica de denominación automática de ChemDraw Ultra versión 10.0 de Cambridge Soft Corporation) como se describe a continuación. Por ejemplo, el compuesto:



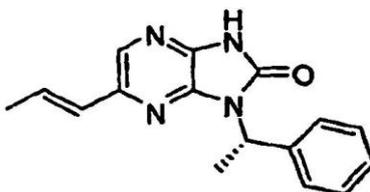
50 es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde R<sub>1</sub> es (E)-propen-1-ilo, R<sub>2</sub> es (S)-sec-fenetilo, y R<sub>4</sub> es H, puede ser denominado (S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

55 Igualmente el compuesto:



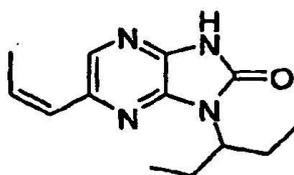
65 es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde R<sub>1</sub> es (Z)-propen-1-il, R<sub>2</sub> es 3-pentilo, y R<sub>4</sub> es H, puede ser denominado (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

De manera similar, los compuestos de Fórmula II pueden ser denominados y numerados (numerados (por ejemplo, usando NamExpert™ disponible de Cheminnovation o la característica de denominación automática de ChemDraw Ultra versión 10.0 de Cambridge Soft Corporation) como se describe a continuación. Por ejemplo, el compuesto:



es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula II donde  $R_1$  es (E)-propen-1-ilo,  $R_2$  es (S)-sec-fenililo, y  $R_4$  es H, puede ser denominado (S,E)-1-(1-feniletil)-6-(propp-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

Igualmente el compuesto:



es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula II donde  $R_1$  es (Z)-propen-1-ilo,  $R_2$  es 3-pentilo, y  $R_4$  es H, puede ser denominado (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

Las entidades químicas descritas en la presente pueden ser sintetizadas utilizando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, como se ilustra a continuación con referencia a los Esquemas de Reacción.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $200^{\circ}\text{C}$ . Además, excepto como se emplea en los ejemplos o que se especifique lo contrario, los tiempos y condiciones de reacción se pretende que sean aproximados, por ejemplo, tienen lugar a alrededor de la presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de alrededor de  $-10^{\circ}\text{C}$  a alrededor de  $110^{\circ}\text{C}$  durante un periodo de alrededor de 1 a alrededor de 24 horas; las reacciones se dejaron correr durante la noche de media un periodo de alrededor de 16 horas.

Los términos "solvente", "solvente orgánico" y "solvente inerte" significan cada uno in solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se describen en conjunción con los mismos [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietil éter, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares]. A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones descritos en la presente son solventes orgánicos inertes. A menos que se especifique lo contrario, por cada gramo del reactivo limitante, un cc (o mL) de solvente constituye un volumen equivalente.

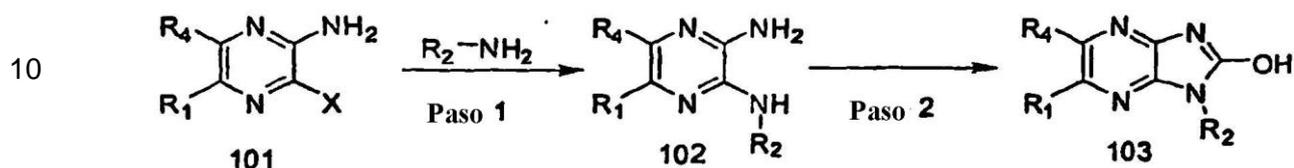
El aislamiento y purificación de las entidades químicas e intermediarios descritos en la presente pueden ser afectados, si se desea, por cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía en capa fina, o cromatografía en capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos de separación y aislamiento adecuados pueden ser tenidas por referencia para los ejemplos siguientes. Sin embargo, también se pueden usar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.

Cuando se desea, los isómeros (R)- y (S)- pueden ser resueltos por métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo por formación de sales o complejos diastereoisoméricos que pueden ser separados, por ejemplo, por cristalización; por la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden ser separados, por ejemplo, por cristalización, cromatografía de líquidos o gas-líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero; por ejemplo oxidación o reducción enzimática, se guido por la separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un ambiente quiral, por ejemplo en un soporte quiral, como sílice con un ligando quiral enlazado o en la presencia de un solvente quiral. Alternativamente, un enantiómero específico puede ser sintetizado por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o solventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero a otro por transformación asimétrica.

Muchos de los compuestos de partida opcionalmente sustituidos y otros reactivos están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) o pueden ser fácilmente preparados por alguien experto en la técnica usando metodología sintética empleada comúnmente.

5

## ESQUEMA DE REACCION 1



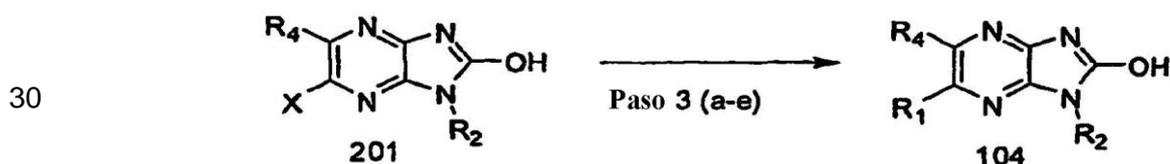
En referencia al Esquema de Reacción 1, Paso 1, a un compuesto de Fórmula 101, en donde X es halo, se le añade un exceso (como alrededor de 2 a 20 equivalentes) de un compuesto de fórmula  $R_2-NH_2$ . El recipiente de reacción se calienta de alrededor de  $110^\circ C$  a  $190^\circ C$  durante alrededor de 20 a 40 minutos, opcionalmente con irradiación de microondas. El producto, un compuesto de Fórmula 102, es aislado y opcionalmente purificado.

20

En referencia al Esquema de Reacción 1, Paso 2, a una solución de un compuesto de Fórmula 102 en un solvente adecuado (como THF) se le añade un equivalente carbonilo de-activado como carbonil diimidazol (CDI), fosgeno, o trifosgeno. El producto, un compuesto de Fórmula 103, es aislado y opcionalmente purificado.

25

## ESQUEMA DE REACCION 2



El Esquema de Reacción 2 ilustra reacciones para la conversión adicional de compuestos de Fórmula 201, en donde X es un grupo saliente, a compuestos de Fórmula 104 a través de uno de los Pasos 3(a-e). En algunas realizaciones, X es halo, por ejemplo, bromo.

35

En Referencia al Esquema de Reacción 2, Paso 3(a), se mezclan un compuesto de Fórmula 201 y alrededor de 0,05 a 0,15 equivalentes de un catalizador adecuado como  $(Ph_3P)_4Pd$  en un solvente adecuado como NMP o dioxano, una base adecuada, y un exceso (como de alrededor de 1,5 a 32 equivalentes molares) de un reactivo de estaño adecuado como  $R_1Sn$  (butilo)<sub>3</sub> a de alrededor de 0 a alrededor de  $200^\circ C$  durante alrededor de 6 a 48 horas. El producto, un compuesto de Fórmula 104 en donde  $R_1$  es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido, es aislado y opcionalmente purificado.

40

45

En referencia al Esquema de Reacción 2, Paso 3(b), se calientan un compuesto de Fórmula 201 y un exceso (como de alrededor de 4 a 5 equivalentes) de un compuesto de la fórmula  $NaSR_x$  donde  $SR_x$  es  $R_1$ , y un solvente adecuado (como NMP) a alrededor de  $50^\circ C$  a  $200^\circ C$  durante alrededor de 10 min a 24 h, opcionalmente con irradiación de microondas. El producto, un compuesto de Fórmula 104 en donde  $R_1$  es sulfanilo, es aislado y opcionalmente purificado.

50

En referencia al Esquema de reacción 2, Paso 3(c), se calientan un compuesto de Fórmula 201, un exceso (como de alrededor de 1,9 a 2,3 equivalentes) de un compuesto de la fórmula  $R_1B(OH)_2$ , alrededor de 0,10 a 0,15 equivalentes de  $(DPPF) PdCl_2$ , un solvente adecuado (como dioxano) y alrededor de 2 a 3 equivalentes de una base adecuada (como 2N  $K_2CO_3$ ) a alrededor de  $90^\circ C$  durante alrededor de 6 a 24 horas. El producto, un compuesto de Fórmula 104 en donde  $R_1$  es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido, es aislado y opcionalmente purificado.

55

En referencia al Esquema de Reacción 2, Paso 3(d), se añaden alrededor de 2 equivalentes de  $R_xOH$  donde  $OR_x$  es  $R_1$  y un solvente adecuado (como NMP), y alrededor de 2 equivalentes de base adecuada (como NaH) seguido por un compuesto de Fórmula 201. La mezcla se calienta a de alrededor de  $50^\circ C$  a alrededor de  $200^\circ C$  durante de alrededor de 10 minutos a alrededor de 48 horas. En algunas realizaciones, la reacción se calienta durante alrededor de 30 minutos, opcionalmente con irradiación de microondas. El producto, un compuesto de Fórmula 104 en donde  $R_1$  es alcoxi opcionalmente sustituido, es aislado y opcionalmente purificado.

60

65

En referencia al Esquema de Reacción 2, Paso (e), se mezclan un compuesto de Fórmula 201, un exceso (como alrededor de 2.0 equivalentes) de un compuesto de fórmula  $KR_1BF_3$ , un exceso (como alrededor de 3 equivalentes) de una base adecuada (como  $Cs_2CO_3$ ), una cantidad adecuada de (DPPF)  $PdCl_2$  (como alrededor de 0.2 equivalentes), un solvente adecuado (como dioxano y agua) a de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 100° C durante alrededor de 8 a 48 horas y el producto, un compuesto de Fórmula 104 en donde  $R_1$ , es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido, es aislado y opcionalmente purificado.

Se coloca opcionalmente una mezcla racémica en una columna de cromatografía y se separa en enantiómeros (R)- y (S)-.

Los compuestos descritos en la presente se ponen en contacto opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las correspondientes sales de adición ácidas.

Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I o los compuestos de Fórmula II son puestos opcionalmente en contacto con una base para formar la base libre correspondiente.

Las entidades químicas descritas en la presente modulan una o más de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina C esquelética, troponina I esquelética, troponina T esquelética y músculo esquelético, incluyendo fragmentos e isoformas de los mismos, así como el sarcómero esquelético, y son útiles para enlazar con, inhibir y/o potenciar la actividad de los mismos. Como se usa en este contexto, "modular" significa o aumentar o disminuir la actividad de la miosina, mientras que "potenciar" significa aumentar la actividad e "inhibir" significa disminuir la actividad.

Las entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos descritos en la presente se usan para tratar la obesidad, sarcopenia, síndrome de desgaste, fragilidad, caquexia, espasmo muscular, debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática, y enfermedad neuromuscular y otras indicaciones en un mamífero.

Los métodos para identificar las entidades químicas como enlace a una proteína o como un modulador de las características de enlace o actividad biológica de una proteína se describen en, por ejemplo, la Patente U.S. N° 6.410.254 y la Solicitud de Patente U.S. N° 10/987.165.

Por ejemplo, los compuestos de prueba pueden ser ensayados de una forma altamente paralela usando placas multipocillo colocando los compuestos o individualmente en pocillos o probándolos en mezclas. Los componentes del ensayo incluyendo el complejo de proteína objetivo, enzimas y sustratos de acoplamiento, y el ATP pueden ser después añadidos a los pocillos y se puede medir la absorbancia o fluorescencia de cada pocillo con un lector de placas.

En algunas realizaciones, el método usa un formato de placa de 384 pocillos y un volumen de reacción de 25  $\mu$ L. Se puede usar un sistema de enzimas acoplados de piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (Huang TG y Hackney D D. (1994) J Biol Chem 268 (23): 16493-501) para medir la tasa de la hidrólisis del ATP en cada pocillo. Como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, el componentes del ensayo se añaden en reguladores y reactivos. Los periodos de incubación pueden ser optimizados para dar señales de detección adecuadas sobre el fondo. el ensayo se puede hacer en tiempo real dando las cinéticas de la hidrólisis del ATP que aumenta la proporción señal a ruido del ensayo.

Los compuestos pueden ser probados adicionalmente usando preparaciones de fibra muscular despellejadas. Dichos ensayos se conocen en la técnica. Ver, por ejemplo, Cheung y otros (2002) Nature Cell Biol. 4:83 y Publicación de Patente U.S. N° 20020006962.

Las entidades químicas descritas en la presente se administran a una dosificación terapéuticamente efectiva, por ejemplo, una dosificación suficiente para proporcionar tratamiento para los estados de enfermedades descritos anteriormente. Mientras los niveles de dosificación humanos tienen todavía que ser optimizados para las entidades químicas descritas en la presente, generalmente, una dosis diaria varía de alrededor de 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal; en ciertas realizaciones, de alrededor de 0,10 a 10,0 mg/kg de peso corporal, y en ciertas realizaciones, de alrededor de 0,15 a 1,0 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, en ciertas realizaciones, el intervalo de dosificación será de alrededor de 3,5 a 7000 mg por día, en ciertas realizaciones alrededor de 7,0 a 700,0 mg por día, y en ciertas realizaciones, de alrededor de 10,0 a 100,0 mg por día. La cantidad de entidad química administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto y la enfermedad que está siendo tratada, la severidad de la afección, la manera y calendario de administración y el juicio del médico que prescribe; por ejemplo, un intervalo de dosis probable para la administración oral será de alrededor de 70 a 700 mg por día, mientras que para administración intravenosa un intervalo de dosis probable será de alrededor de 70 a 700 mg por día dependiendo de las farmacocinéticas del compuesto.

La administración de las entidades químicas descritas en la presente puede ser por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven para utilidades similares incluyendo, pero no limitado a, oralmente, sublingualmente, subcutáneamente, intravenosamente, intranasalmente, tópicamente, transdérmicamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, intrapulmonarmente, vaginalmente, rectalmente, o intraocularmente. En algunas realizaciones, se usa la administración oral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen formas sólidas, semi-sólidas, líquidas y aerosoles, como por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles y similares. Las entidades químicas pueden también ser administradas en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte) y similares, para administración pulsada prolongada y/o temporizada a una velocidad predeterminada. En ciertas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para administración única de una dosis precisa.

Las entidades químicas descritas en la presente pueden ser administradas o solas o más típicamente en combinación con un portador, excipiente o similar farmacéutico convencional (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares). Si se desea, la composición farmacéutica puede también contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas como agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes solubilizantes, agentes reguladores del PH y similares (por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares). Generalmente, dependiendo del modo pretendido de administración, la composición farmacéutica contendrá alrededor del 0,005% al 95%; en ciertas realizaciones alrededor del 0,5% al 50% por peso de la entidad química. Los métodos actuales de preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para aquellos expertos en la técnica; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Además, las entidades químicas descritas en la presente pueden ser co-administradas con, y las composiciones farmacéuticas pueden incluir, otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes y similares. Los agentes medicinales y farmacéuticos adecuados incluyen modulares de uno o más de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina C esquelética, troponina I esquelética, troponina T esquelética y músculo esquelético, incluyendo fragmentos e isoformas de los mismos, así como el sarcómero esquelético y otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados incluyendo: agentes anti-obesidad, agentes anti-sarcopenia, agentes anti-síndrome de desgaste, agentes anti-fragilidad, agentes anti-caquexia, agentes anti-espasmo muscular, agentes anti-debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática, y agentes anti-enfermedad neuromuscular, así como los agentes descritos en la Solicitud de Patente U.S. N° 2005/0197367.

Los agentes medicinales y farmacéuticos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo: orlistat, sibramine, dietilpropión, fentermina, benzanfetamina, fendimetrazina, estrógeno, estradiol, levonorgestrel, acetato de noretindrona, valerato de estradiol, etinil estradiol, norgestimato, estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, acetato de medroxiprogesterona, testosterona, factor de crecimiento derivado de insulina, hormona de crecimiento humana, riluzol, cannabidiol, prednisona, albuterol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y toxina botulínica.

Otros agentes medicinales y farmacéuticos adecuados incluyen TRH, dietilestilbestrol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de la serie E, compuestos divulgados en la Patente U.S. N° 3.239.345 (por ejemplo, zeranol), compuestos divulgados en la Patente U.S. n° 4.036.979 (por ejemplo, sulbenox), péptidos divulgados en la Patente U.S. N° 4.411.890, secretagogos de la hormona de crecimiento como GHRP-6, GHRP-1 (divulgados en la Patente U.S. N° 4.411.890 y publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111), GHRP-1 (divulgado en la WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) y B-HT920, factor de liberación de la hormona de crecimiento y sus análogos, hormona de crecimiento y sus análogos y somatomedinas incluyendo la IGF-1 e IGF-2, agonistas alfa-adrenérgicos, como agonistas 5-HT<sub>D</sub> de la clonidina o serotonina, como sumatriptano, agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, como fisostigmina, piridostigmina, hormona paratiroidea, PTH (1-34), y bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato).

Aún otros agentes medicinales y farmacéuticos adecuados incluyen estrógeno, testosterona, moduladores de receptores de estrógeno selectivos, tales como el tamoxifeno o el raloxifeno, otros moduladores del receptor de andrógenos, como los divulgados en Edwards, J. P. y otros, Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) y Hamann, L. G. y otros., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999), y agonistas de los receptores de progesterona ("PRA") como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Aún otros agentes medicinales y farmacéuticos adecuados incluyen inhibidores de  $\alpha 2$ , como los divulgados en la U.S. N° ser. 09/519.079 presentada el 06 de marzo 2000, antagonistas gamma de PPAR, agonistas delta de PPAR, agonistas adrenérgicos beta 3, como AJ9677 (Takeda / Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer), otros agonistas beta 3 como se describe en las Patentes U.S. N° 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, un inhibidor de lipasa, como orlistat o ATL-962 (Alizyme), una serotonina (y dopamina),

inhibidor de la recaptación, como sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron), un fármaco beta receptor tiroideo, como un ligando del receptor tiroideo como se divulga en las WO 97/21993, WO 99/00353, y GB98/284425, y agentes anoréxicos, tales como dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

5 Aún otros agentes medicinales y farmacéuticos adecuados incluyen terapias de HIV y SIDA como sulfato de indinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, ritonavir, lamivudina, zidovudina, combinaciones lamivudina/zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina y acetato de megestrol.

10 Aún otros agentes medicinales y farmacéuticos adecuados incluyen agentes antirresortivos, terapias de reemplazo de hormonas, análogos de la vitamina D, suplementos de calcio y calcio elemental, inhibidores de la catepsina K, inhibidores de MMP, antagonistas del receptor de vitronectina, Src SH.sub. 2 antagonistas, inhibidores de  $-H^+$  ATPasa vacular, ipriflavona, fluoruro, tibolona, prostanoides, inhibidores de 17-beta hidroxisteroide deshidrogenasa e inhibidores de la quinasa Src.

15 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con las entidades químicas descritas en la presente se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determine de otra manera por alguien experto en la técnica.

20 En ciertas realizaciones, las composiciones tomarán la forma de una píldora o comprimido y por lo tanto la composición contendrá junto con el ingrediente activo, un diluyente como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o similar; un lubricante como estearato de magnesio o similar; y un aglutinante como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo en propilen carbonato, aceites vegetales o triglicéridos) se encapsula en una cápsula de gelatina.

25 Las composiciones farmacéuticamente administrables líquidas pueden, por ejemplo, ser preparadas disolviendo, dispersando, etc. al menos una entidad química y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución o suspensión. Los inyectables pueden ser preparados de formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para la disolución o suspensión en líquido antes de la inyección. El porcentaje de entidades químicas contenidas en dichas composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica de las mismas, así como la actividad de las entidades químicas y las necesidades del sujeto. Sin embargo, son empleables los porcentajes de ingrediente activo del 0,01% al 10% en la solución, y serán más altos si la composición es un sólido que será posteriormente diluido a los porcentajes anteriores. En ciertas realizaciones, la composición comprenderá de alrededor del 0,2 al 2% del agente activo en la solución.

40 Las composiciones farmacéuticas de las entidades químicas descritas en la presente pueden ser también administradas al tracto respiratorio como un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, sólo o en combinación con un portador inerte como la lactosa. En tal caso, las partículas de la composición farmacéutica tienen diámetros de menos de 50 micras, en ciertas realizaciones, menos de 10 micras.

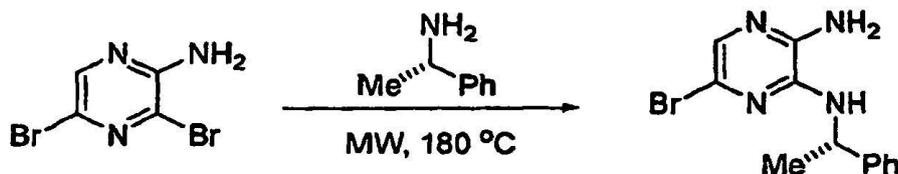
45 Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de usar la invención anteriormente descrita. Se entiende que estos ejemplos no sirven de ninguna manera para limitar el ámbito verdadero de esta invención, si no que se presentan con propósitos ilustrativos.

#### Ejemplo 1

#### Síntesis de (S)-6-bromo-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol

50

55

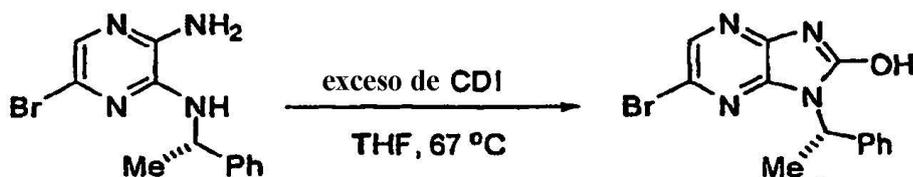


60

**Paso 1: (S)-6-bromo-N<sup>2</sup>-(1- feniletíl) pirazina-2,3-diamina.** Una botella de microondas de pared gruesa equipado con una barra de agitación se cargó con 1,0 equivalentes de 3, 5-dibromopirazin-2-amina y 6,6 equivalentes de (S) -sec-feniletilamina. La botella se equipó con un septo y tapón y se calentó a 180° C en un microondas durante 30 min. La solución resultante se adsorbió en 20 g de sílice; la cromatografía flash (10%-50% EtOAc/Hexanos) proporcionó el compuesto del título (60%) como una espuma de color blanquecino. LCMS m/z (APCI) = 293.0, 295.0 (M+H).

65

5



10

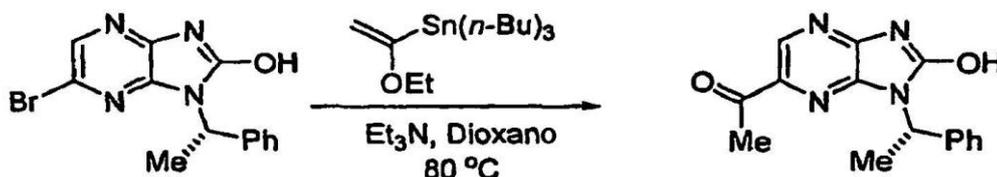
**Paso 2: (S)-6-bromo-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo [4,5- b] pirazin-2-ol.** A una solución de (S)-6-bromo-N<sup>2</sup>-(1-feniletíl) pirazina-2,3-diamina (1,0 equivalentes) en THF anhidro a reflujo (5 equivalentes volumétricos) se le añadió carbonildiimidazol (CDI). Se añadieron porciones sucesivas de CDI hasta que el material de partida se consumió (aproximadamente un total de 3,6 equivalentes) como se juzgó por TLC (50% EtOAc/Hexanos). Después de que la reacción se completó, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió por la adición cuidadosa de agua hasta que cesó la evolución del gas. La mezcla se diluyó con 25 equivalentes volumétricos de EtOAc y se lavó con 3x7,5 equivalentes volumétricos de agua y 1x7,5 equivalentes volumétricos de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. La cromatografía flash (Biotage MPLC 5%-40% EtOAc/Hexanos) proporcionó el compuesto del título (66%) como un sólido blanco. LCMS m/z (APCI) = 319.0, 321.0 (M+H) .

15

20

## Ejemplo 1(a)

25



30

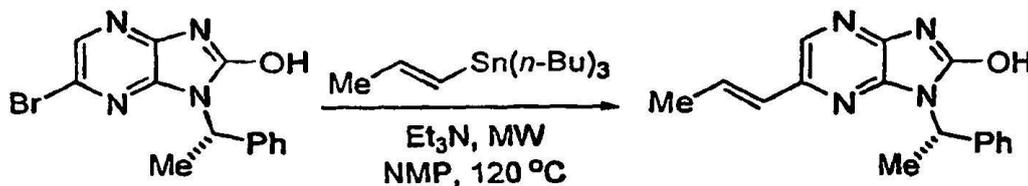
35

**(S)- 1- (2- hidroxí-1- (1- feniletíl)- 1H-imidazo [4,5- b] pirazin-6- il) etanona.** Un frasco de centelleo secado al horno equipado con una barra de agitación se cargó con (S)-6-bromo-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b] pirazina-2-ol (1.0 equivalentes), y  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (0.07 equivalentes). La botella se cubrió con una lámina de Parafilm y se purgó con nitrógeno durante 5 min, y se añadieron dioxano anhidro (13 equivalentes volumétricos), trietilamina (3.0 equivalentes), y tributilo (1-etoxivinilo) estannano (1.5 equivalentes) por jeringuilla. La mezcla resultante se calentó a 80° C durante la noche. La reacción se extinguió con 1 N  $\text{KHSO}_4$  y se agitó durante 30 min. La mezcla fue entonces diluida con EtOAc, lavada dos veces con  $\text{NaHCO}_3$  y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. La cromatografía flash (Biotage MPLC 10%-66% EtOAc/Hexanos) proporcionó el compuesto del título (33%) como un sólido blanco. LCMS m/z (APCI) = 283.1 (M+H)

40

## Ejemplo 1(b)

45



50

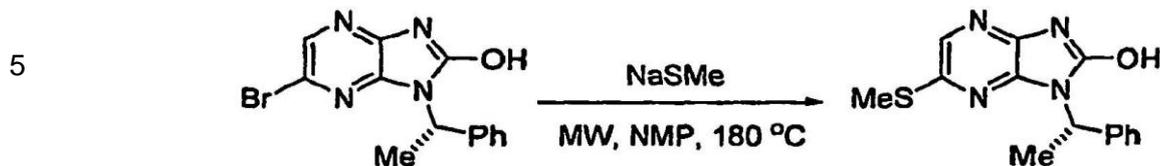
55

**(S, E)- 1- (1- feniletíl)- 6- (prop-1- enil)- 1H-imidazo [4,5- b] pirazin-2- ol.** Una botella de microondas de pared gruesa equipada con una barra de agitación se cargo con (S)- 6- bromo-1- (1- feniletíl)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol (1,0 equivalentes), y  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (0,12 equivalentes). La botella se cubrió con una lámina de Parafilm y se purgó con nitrógeno durante 5 min, y se añadieron N-metilpirrolidona (14 equivalentes volumétricos), trietil amina (2.0 equivalentes), y (E)-tributil (prop-1-enil) estannano (3.0 equivalentes) por jeringuilla. La mezcla resultante fue inmediatamente equipada con un septo y tapón y se calentó a 120° C en un microondas durante 20 min. La reacción fue entonces diluida con EtOAc, lavada cuatro veces con  $\text{NaHCO}_3$  acuosa saturada y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. La HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el compuesto del título (54%) como una espuma. LCMS m/z (APCI) = 281.1 (M+H).

60

65

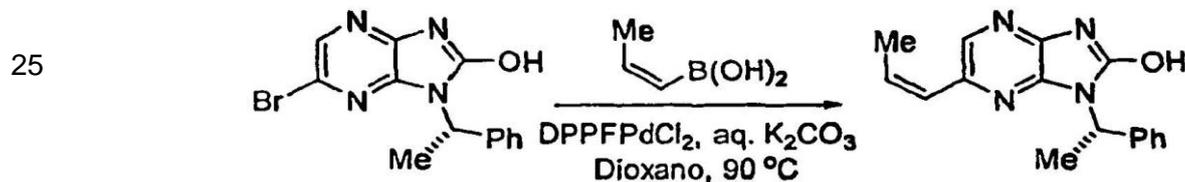
## Ejemplo 1(c)



15 **(S)- 6- (metiltio)- 1- (1- feniletil)- 1H-imidazo [4,5- b] pirazin-2 - ol.** Una botella de microondas de pared gruesa equipada con una barra de agitación se cargo con (S)- 6- bromo-1- (1- feniletil)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol (1,0 equivalentes), tiometoxido de sodio (4.5 equivalentes), y N-metilpirrolidona (10 equivalentes volumétricos). La botella fue equipada con un septo y tapón y se calentó a 180° C en un microondas durante 30 min. La mezcla de la reacción fue entonces diluida con 100 equivalentes volumétricos de EtOAc y se lavó con 4x100 equivalentes volumétricos de agua y 1x100 equivalentes volumétricos de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. La HPLC preparativa de fase inversa (20%-80% MeCN/H<sub>2</sub>O) proporcionó el compuesto del título (24%) como un sólido blanco. LCMS m/z (APCI) = 287.1 (M+H).

20

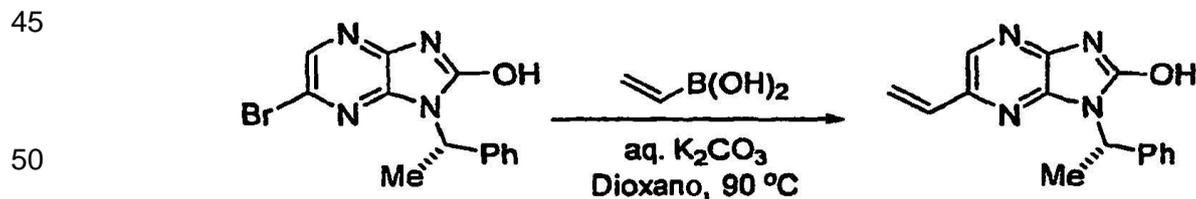
## Ejemplo 1(d)



35 **(S, Z)- 1- (1- feniletil)- 6- (prop-1- enil)- 1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2- ol.** Un frasco de centelleo equipado con una barra de agitación se cargo con (S)- 6- bromo-1- (1- feniletil)- 1H-imidazo [4,5- b] pirazin-2- ol (1.0 equivalentes), (Z)-prop-1 - ácido enil borónico (2.0 equivalentes) y (DPPF) PdCl<sub>2</sub> (0,10 equivalentes). El frasco fue equipado con un tapón alineado al septo y purgado con nitrógeno durante 5-10 min. A esta mezcla se añadió dioxano (16.6 equivalentes volumétricos) y 2 N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> desgasificado (4.2 equivalentes volumétricos) por jeringuilla. La mezcla resultante se calentó a 90° C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. La cromatografía flash (Biotage MPLC 5%-40% EtOAc/Hexanos) proporcionó el compuesto del título (63%) como una espuma blanquecina. LCMS m/z (APCI) = 281.1 (M+H) .

40

## Ejemplo 1(e)

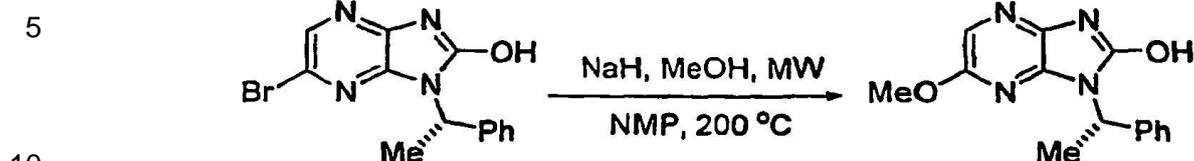


55 **(S)- 1- (1- feniletil)- - vinil-1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol.** Un frasco de centelleo equipado con una barra de agitación se cargo con (S)- 6- bromo-1- (1- feniletil)- 1H-imidazo [4,5- b] pirazin-2- ol (1.0 equivalentes), ácido vinil borónico (2.2 equivalentes), y (DPPF) PdCl<sub>2</sub> (0,10 equivalentes). El frasco fue equipado con un tapón alineado al septo y purgado con nitrógeno durante 5-10 min. A esta mezcla se añadió dioxano (16.6 equivalentes volumétricos) y 2 N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> desgasificado (4.2 equivalentes volumétricos) por jeringuilla. La mezcla resultante se calentó a 90° C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 12 equivalentes volumétricos de EtOAc, se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. La cromatografía flash (Biotage MPLC 5%-40% EtOAc/Hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (54%). LCMS m/z (APCI) = 267.0 (M+H).

60

65

## Ejemplo 1(f)

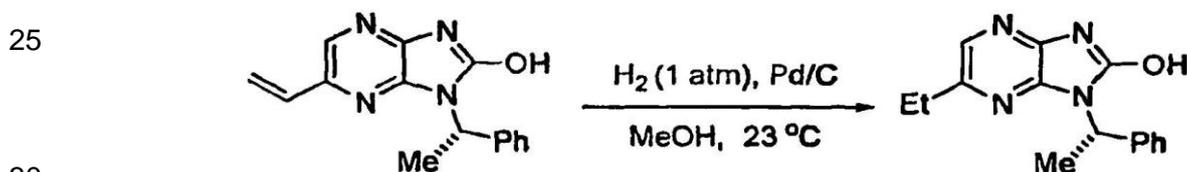


15

20

(S)- 6- metoxi-1 - (1- feniletil)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol. Una botella de microondas de pared gruesa equipado con una barra de agitación se cargó con MeOH (2.0 equivalentes) y NMP (20 equivalentes volumétricos). A la solución resultante se le añadió NaH (2.0 equivalentes) resultando en la evolución del gas. Se añadió entonces (S)- 6- bromo-1- (1- feniletil)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol (1.0 equivalentes) a la reacción, y la mezcla resultante se equipó inmediatamente con un septo y un tapón y se calentó a 200° C en un microondas durante 30 min. La reacción fue entonces diluida con EtOAc, lavada dos veces con NaCHO<sub>3</sub> acuoso saturado y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. La HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el compuesto del título (29%) como un sólido blanco. LCMS m/z (APCI) = 271. (M+H).

## Ejemplo 1(g)



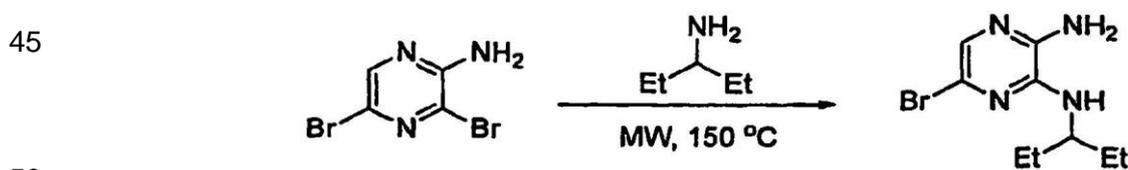
35

40

(S)- 1- (1- feniletil)- 6- etil- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol. Un frasco de centelleo equipado con una barra de agitación se cargó con (S)- 6- vinil-1- (1- feniletil)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2 - ol (1.0 equivalentes), metanol (280 equivalentes volumétricos) y Pd/C catalítico. La mezcla resultante se purgó con hidrógeno durante 45 minutos; la reacción estaba completa juzgada por LCMS. La mezcla fue entonces filtrada a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla de tierra de diatomeas se lavó dos veces con MeOH. La solución se concentró al vacío. La cromatografía flash (Biotage MPLC 5%-40% EtOAc/Hexanos) proporcionó el compuesto del título como una espuma. CMS m/z (APCI) = 269.1 (M+H) .

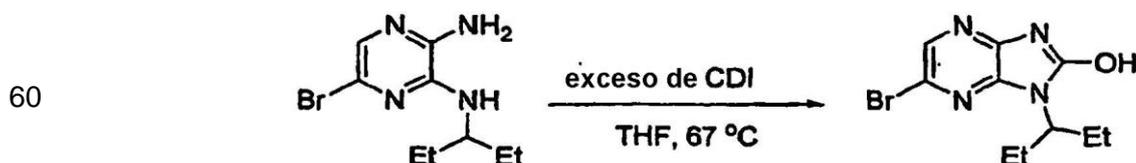
## Ejemplo 2

## Síntesis de 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-ol



55

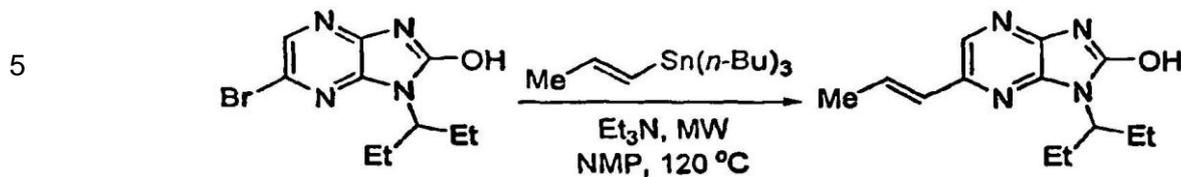
Paso 1: 6- bromo-N<sup>2</sup>-(pentan-3- il) pirazina-2, 3-diamina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 Paso 1 excepto que el 3-aminopentano (2.6 equivalentes volumétricos) se sustituyó por (S)-sec-fenilamina. LCMS m/z (APCI) = 259.0, 260.0 (M+H) .



65

Paso 2: 6- bromo-1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5- b] pirazin-2- ol. El compuesto del título se preparó tratando 6- bromo-N<sup>2</sup>-(pentan-3- il) pirazina-2, 3-diamina de una manera análoga al Ejemplo 1 Paso 2 LCMS m/z (APCI) = 285.0, 287.0 (M+H) .

## Ejemplo 2(a)

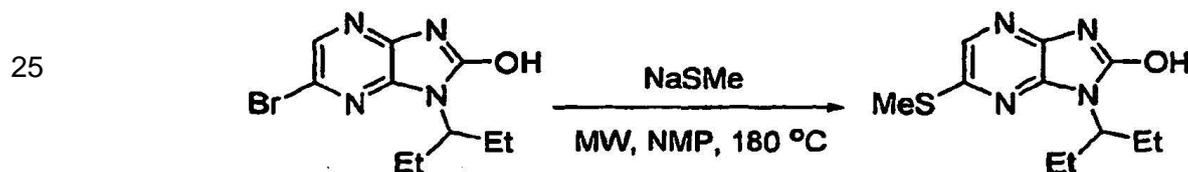


15

20

(E)- 1- (pentan-3- il)- 6- (prop-1- enil)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol. Una botella de microondas de pared gruesa equipada con una barra de agitación se cargó con 6- bromo-1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol (1.0 equivalentes) y  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (0.15 equivalentes). La botella se cubrió con una lámina de Parafilm y se purgó con nitrógeno durante 5-10 min, y se añadieron *N*-metilpirrolidona (11.7 equivalentes volumétricos), trietil amina (2.0 equivalentes) y (E)-tributil (prop-1- enil) estannano (2.0 equivalentes) por jeringuilla. La mezcla resultante se equipó inmediatamente con un septo y un tapón y se calentó a 120° C en un microondas durante 20 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó tres veces con agua y una con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. La HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el compuesto del título (15%) como una espuma. LCMS *m/z* (APCI) = 247.1 (M+H).

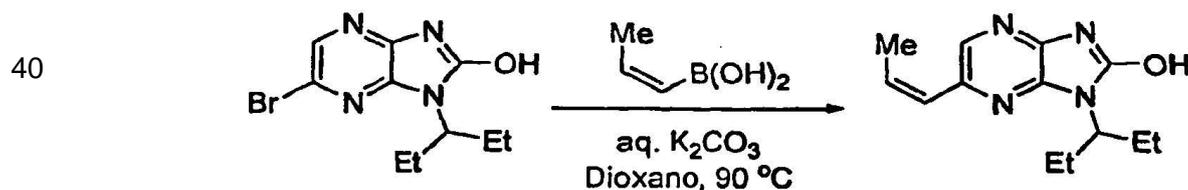
## Ejemplo 2(b)



35

6- (metiltio)- 1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol. El compuesto del título se preparó reaccionando 6- bromo-1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol (1.0 equivalentes), tiometóxido de sodio (1.4 equivalentes), y *N*-metilpirrolidona (5.9 equivalentes volumétricos) de una manera análoga al Ejemplo 1 (c). CMS *m/z* (APCI) = 253.0 (M+H).

## Ejemplo 2(c)

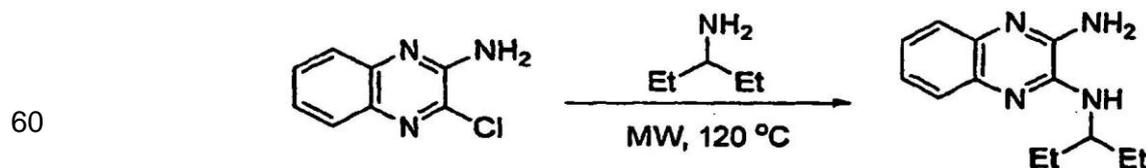


50

(Z)- 1- (pentan-3- il)- 6- (prop-1- enil)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol. El compuesto del título se preparó reaccionando 6- bromo-1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol (1.0 equivalentes), ácido (Z)- prop- 1- enil borónico (1.5 equivalentes) y (DPPF)  $\text{PdCl}_2$  (0.15 equivalentes) de una manera análoga al Ejemplo 1(d). LCMS *m/z* (APCI) = 247.0 (M+H) .

## Ejemplo 3

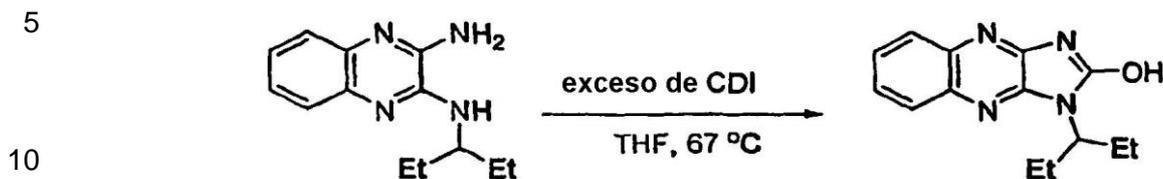
## Síntesis de 1- (pentan-3-il)-1H-imidazo [4,5-b] quinoxalin-2-ol



65

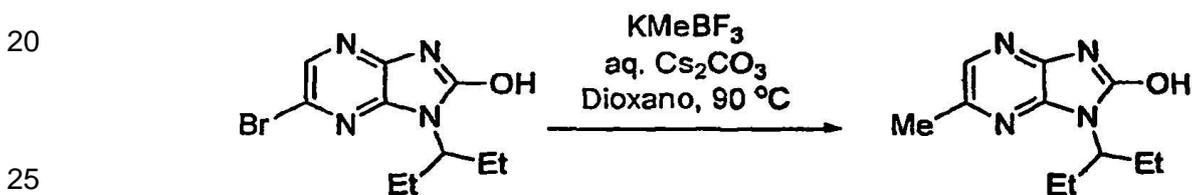
Paso 1:  $\text{N}^2$ -(pentan-3-il) quinoxalina-2,3- diamina. Una botella de microondas de pared gruesa equipada con una barra de agitación se cargó con 3- cloroquinoxalin-2- amina (1.0 equivalentes) y 20 equivalentes volumétricos de 3-aminopentano. La botella se equipó con un septo y un tapón y se calentó a 120° C en un

microondas durante 30 min. la solución resultante se concentró al vacío. La cromatografía flash (20%-60% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (78%) como un sólido amarillo. LCMS m/z (APCI) = 231.1 (M+H).



15 **Paso 2: 1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5-b] quinoxalin-2- ol.** El compuesto del título se preparó tratando N<sup>2</sup>-(pentan-3- il) quinoxalina-2,3- diamina de una manera análoga al Ejemplo 1 paso 2 LCMS m/z (APCI) = 257.2 (M+H).

Ejemplo 3(a)

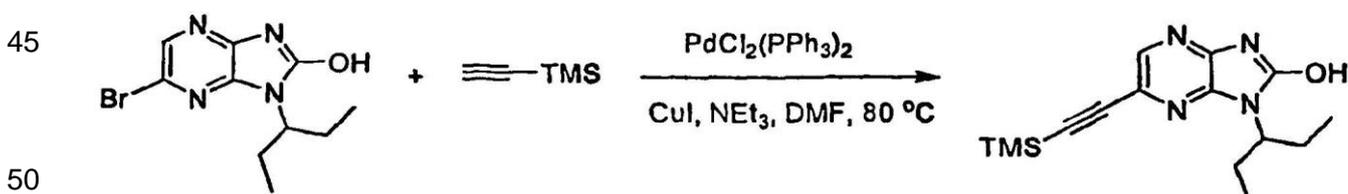


30 Síntesis de (Z)-1- (pentan-3- il) - 6- (prop-1- enil)- 1H-imidazo [4,5- b] pirazin-2- ol. Un frasco de centelleo equipado con una barra de agitación se cargó con 6- bromo-1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5- b] pirazin-2- ol (1.0 equivalentes), KF<sub>3</sub>BMe (2.0 equivalentes, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 equivalentes) y (DPPF) PdCl<sub>2</sub> (0.20 equivalentes). El frasco fue equipado con un tapón alineado con el septo y purgado con nitrógeno durante 5-10 min. A esta mezcla se añadió dioxano (25 equivalentes volumétricos) y se agua desgasificada (5 equivalentes volumétricos) por jeringuilla. La mezcla resultante se calentó a 90° C durante la noche. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con 15 mL de EtOAc, lavada dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. La cromatografía flash (Biotage MPLC 5%-40% EtOAc/Hexanos) proporcionó el compuesto del título (53%) como un sólido blanco. LCMS m/z (APCI) = 221.1 (M+H).

Ejemplo 4

40 **Síntesis de 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-ol**

Ejemplo 4(a)

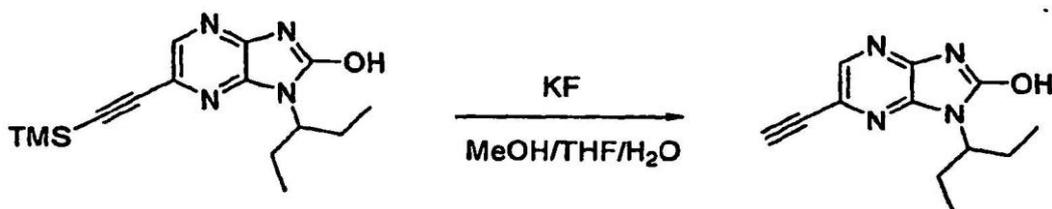


55 **1- (pentan-3- il)- 6- ((trimetilsilil) etinil)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol.** Una mezcla de 6- bromo-1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol (3.75 g, 13.2 mmol), trimetilsililacetileno (2.8 mL, 19.8 mmol), PdCl<sub>2</sub> (PPh)<sub>2</sub> (0.93 g, 1.32 mmol), CuI (0.5 g, 2.64 mmol) y trietilamina (5.5 mL, 39.5 mmol) en DMS (50 mL) se purgó con N<sub>2</sub> durante 30 segundos seguido de agitación a 80° C. Después de 3 horas la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de NH<sub>4</sub>Cl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice (Biotage MPLC 10-80% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (3.2 g, 80% como un sólido marrón).

60 Ejemplo 4(b)

65

5



10

15

**6- etinil-1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol.** Una mezcla de 1- (pentan-3- il)- - ((trimetilsilil) etinil)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol (3.2 g, 10.6 mmol), KF (1.6 g, 27.5 mmol) en MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (50 mL, 2/2/1) se agitó a temperatura ambiente. Tras la conversión completa por LCMS, la solución se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de NH<sub>4</sub>Cl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice (Biotage MPLC 10-80% EtOAc/Hexanos) dio un sólido marrón, que se lavó con un 15% de EtOAc/hexanos para dar el producto del compuesto del título como un sólido blanco (0.9 g, 37%).

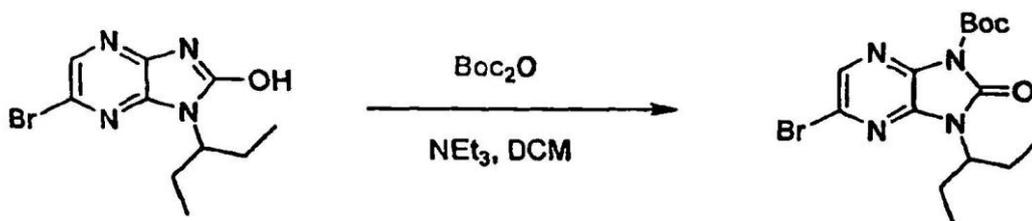
20

### Ejemplo 5

#### Síntesis de 6- (dimetilamino)-1 - (pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol

25

#### Ejemplo 5(a)



30

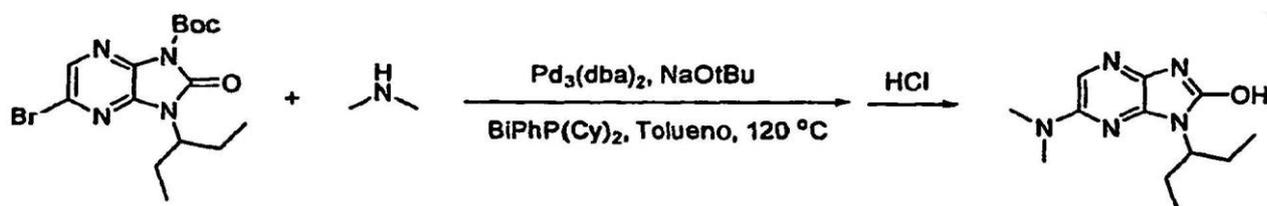
35

**terc-butil 5- bromo-2- oxo-3 - (pentan-3- il)- 2,3- dihidroimidazo [4,5-b] pirazina-1- carboxilato.** A una solución de 6- bromo-1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol (5.0 g, 17.6 mmol) en DCM (80 mL) que contenía trietilamina (7.34 mL, 52.8 mmol) se le añadió Boc<sub>2</sub>O (7.0 g, 35 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice (Biotage MPLC 10-50% EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco (1.7 g, 25%).

40

#### Ejemplo 5(b)

45



50

55

**6- (dimetilamino)- 1- (pentan-3- il)- 1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2- ol.** Una mezcla de terc-butil 5 - bromo-2-oxo-3- (pentan-3- il)- 2,3- dihidroimidazo [4,5-b] pirazina-1- carboxilato (200 mg, 0.52 mmol), dimetilamina (0.5 mL, 2M en THF, 1.0 mmol), Pd<sub>3</sub> (dba)<sub>2</sub> (48 mg, 0.052 mmol), BiPhP (Cy)<sub>2</sub> (37 mg, 0.10 mmol) y NaOtBu (150 mg, 1.56 mmol) en tolueno anhidro (4 mL) se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 segundos y después se agitó a 120° C durante 20 minutos en microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para dar un residuo lodoso oscuro. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y se trató con 1 ML 4M de HCl en dioxano. Después de una hora, la reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice (Biotage MPLC 10-70% EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (42 mg, 32%).

60

### Ejemplo 6

65

#### Preparación de Proteínas Sarcoméricas del Músculo Esquelético

La Actina se purificó preparando primero un polvo de éter de músculo cardiaco (Zot HG y Potter J D. (1981) Preparative Biochemistry 11:381-395) como se describe a continuación. Posteriormente, la actina fue ciclada entre el estado filamentosos y soluble a través de rondas de centrifugación y diálisis (Spudich J A y Watt S. (1971) J. Biol. Chem. 246:4866-4871). Se almacenó en el estado filamentosos a 4° C.

5 La tropomiosina se extrajo del polvo de éter y se separó de las otras proteínas en base a precipitaciones dependientes del pH seguido por cortes de sulfato de amonio sucesivos al 53% y al 65% Smillie LB. (1981) Methods Enzymol 85 Pt B:234-41). Las troponinas fueron aisladas como un complejo intacto de TnC, TnT, y TnI. el polvo de éter se extrae en un regulador alto en sal. Se hicieron cortes de sulfato de amonio sucesivos al 30% y al 45%; el precipitado se solubilizó por diálisis en un regulador bajo en sal y después se purificó adicionalmente en una columna de DEAE Toyopearl con un gradiente de 25-350 mM de KCl. No hubo ATPasa medible en ninguno de los componentes excepto para la miosina que tenía naturalmente una ATPasa basal muy baja en ausencia de actina.

15 Justo antes del cribado, la actina, tropomiosina y el complejo de troponina se mezclan juntos en la proporción deseada (por ejemplo, 7:1:1) para conseguir la regulación de calcio máxima del filamento de actina. La criba se realiza a un pCA=6.5. Esta concentración de calcio está en el rango fisiológico durante la contracción muscular.

20 Para medir la generación de ADP durante la reacción, se añade un sistema de enzimas acoplado a piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa/NADH (PK/LDH) a la actina. La miosina se mantiene de forma separada. Las placas se leen en tiempo real de tal forma que se obtienen las curvas cinéticas. Estos compuestos están en DMSO y ya fueron detectadas en los fondos de las placas de 384 pocillos a una concentración final de 10 a 40 µg/ml.

### 25 Ejemplo 7

#### Preparación de Actina

- 30 1. Extraer el polvo (como se prepara en el Ejemplo 6 ó 7 a continuación) con 20 ml del Regulador A (ver a continuación, añadir BME y ATP justo antes del uso en cada uno de los pasos siguientes) por gramo de polvo (200 ml por 10 g). Usar un vaso de precipitados de 4 L grande para 150 g de polvo. Mezclar enérgicamente para disolver el polvo. Agitar a 4° C durante 30 min.
- 35 2. Separar el extracto del polvo hidratado presionando a través de varias capas de estopilla. La estopilla debe ser pre-esterilizada por humectación en microondas durante 1-2 min.
3. Re-extraer el residuo con el mismo volumen de regulador A y combinar los extractos.
4. Girar en rotor(es) JLA10 durante 1 h a 10K rpm (4° C). Recoger el sobrenadante a través de capas de estopilla.
- 40 5. Añadir ATP a 0.2 mM y MgCl<sub>2</sub> a 50 mM. Agitar en placa de agitación a 4° C durante 60 minutos para permitir a la actina polimerizar/formar para-cristales.
6. Añadir lentamente KCl sólido a 0.6 M (45 g/l). Agitar a 4° C durante 30 min.
7. Girar en rotor(es) JLA10 a 10K rpm durante 1 h.
8. Despolimerización: Enjuagar rápidamente la superficie de los pellets con regulador A y eliminar el lavado. Suavizar los pellets por preincubación en hielo con cantidad pequeña de regulador A en cada tubo (usar menos de la mitad del volumen de resuspensión final total en todos los tubos). Resuspender primero a mano con raspador de células y combinar los pellets. Lavar los tubos con regulador extra usando una pipeta de 25 ml y un pipetador motorizado, remover agresivamente la actina de los lados de los tubos. Homogeneizar en dounce grande en regulador A frío en hielo. Usar 3 ml por gramo de polvo extraído inicialmente.
- 45 9. Dializar contra regulador A con 4 cambios durante un periodo de 48 horas.
10. recoger la actina dializada y girar en el rotor 45Ti a 40K rpm durante 1.5 hr (4° C).
- 50 11. Recoger el sobrenadante (G-Actina). Guardar una muestra para análisis de gel y la determinación de la concentración de proteína.

Para polimerizar la G-actina para almacenamiento añadir KCl a 50 mM (3 M de existencias), MgCl<sub>2</sub> a 1 mM, y NaN<sub>3</sub> a 0.02% (del 10% de existencias). Almacenar a 4° C. No congelar.

55 Regulador A: 2 mM de Tris/ HCl, 0,2 mM de CaCl<sub>2</sub>, 0,5 mM (36 µl/L) 2-mercaptoetanol, 0,2 mM Na<sub>2</sub> ATP (añadido en fresco), y 0,005% de Na-azida, pH 8.0.

### Ejemplo 8

#### 60 Preparación del Polvo

1. Los volúmenes se dan por alrededor de 1000 g del músculo picado.
2. Estopilla pre-cortada y hervida durante 10 minutos en agua. Drenada y seca.
3. Pechuga de pollo picada en una máquina de picar carne preenfriada.
- 65 4. Extraer con agitación en 2 L de 0.1 M de KCl, 0.15 M de K-fosfato, pH 6.5 durante 10 min a 4° C. Girar a 5000 rpm, 10 min, 4° C en JLA. Recoger el pellet.

5. Extraer pellets con agitación con 2 L de 0.05 M de NaHCO<sub>3</sub> durante 5 min. Girar a 5000 rpm, 10 min, 4° C en JLA. Recoger el pellet. Repetir la extracción una vez más.
6. Extraer el residuo filtrado con 2 L de 1 mM EDTA, pH 7.0 durante 10 min con agitación.
7. Extraer con 2 L de H<sub>2</sub>O durante 5 min con agitación. Girar a 10000 rpm, 15 min, 4° C en JLA. Recoger con cuidado el pellet, parte del cual estará suelto y gelatinoso.
8. Extraer 5 veces con acetona (2 L de acetona durante 10 min cada una con agitación). Exprimir a través de la estopilla suavemente. Todas las extracciones de acetona se realizan a temperatura ambiente. La acetona debe ser preenfriada a 4° C.
9. Secado. Colocar el residuo filtrado esparcido en una estopilla en una bandeja de vidrio grande y dejar en una campana durante la noche. Cuando el residuo está seco, poner en una botella de plástico de boca ancha y almacenar a 20° C.

### Ejemplo 9

#### 15 Preparación Alternativa de Polvo

En base a Zot & Potter (1981) Prep. Biochem. 11(4) pp.381-395.

1. Diseccionar los ventrículos izquierdos del músculo cardiaco. Eliminar tanto tejido y grasa pericárdica como sea posible. Moler en una picadora de carne preenfriada. Pesar.
2. Preparar 5 volúmenes de regulador de Extracción (ver a continuación). Asegurarse que pH=8.0. Después homogeneizar la carne en una licuadora, 4 veces 15 seg de mezcla con 15 segs entre ellas. hacer esto con 1 volumen peso/volumen) de regulador tomado de los 5 volúmenes ya preparados. Añadir el homogeneizado de vuelta al regulador de extracción y agitar hasta que se mezcle bien (5 minutos).
3. Filtrar a través de una cada de estopilla en colador de polipropileno grande. Resuspender de nuevo en 5 volúmenes de regulador de extracción como anteriormente.
4. Repetir el Paso 3 cuatro veces más. Al final, no resuspender en regulador de extracción si no proceder al Paso 5. Los pellets deberían ser blanco amarillento.
5. Resuspender en 3 volúmenes (de acuerdo con el peso original) del 95% de etanol frio. Agitar durante 5 minutos y exprimir a través de la estopilla como anteriormente, repetir dos veces más.
6. Pesar el residuo exprimido y después resuspender en 3 volúmenes (nuevo peso/volumen) de dietil éter frio.
7. Repetir el Paso 6 un total de tres veces.
8. Dejar durante la noche en una única capa en una estopilla en una bandeja de vidrio.
9. Cuando se seque, recoger el polvo, pesar y almacenar en un frasco de boca ancha a 4° C.

REGULADOR DE EXTRACCION: 50 mM KCl, 5 mM Tris pH 8.0

Preparara como 50 veces de concentrado:

Para 2 L

250 mM Tris pH 8.0. Tris Base (121.14 g/mol, 60.6 g) pH to 8.0 with conc. HCl, después añadir:  
2.5 M KCl (74.55 g/mol, 372 g)

### 45 Ejemplo 10

#### Purificación de Miosina del Músculo Esquelético

Ver, Margossian, S.S. y Lowey, S. (1982) Methods Enzymol. 85, 55- 123 y Goldmann, W.H. y Geeves, M.A. (1991) Anal. Biochem. 192, 55- 58.

- Solución A: 0.3 M KCl, 0.15 M de fosfato de potasio, 0.02 M EDTA, 0.005 M MgCl<sub>2</sub>, 0.001 M ATP, pH 6.5.
- Solución B: 1 M KCl, 0.025 M EDTA, 0.06 M de fosfato de potasio, pH 6.5.
- Solución C: 0.6 M KCl, 0.025 M de fosfato de potasio, pH 6.5.
- Solución D: 0.6 M KCl, 0.05 M de fosfato de potasio, pH 6.5.
- Solución E: 0.15 M de fosfato de potasio, 0.01 M EDTA, pH 7.5.
- Solución F: 0.04 M KCl, 0.01 M de fosfato de potasio, 0.001 M DTT, pH 6.5.
- Solución G: 3 M KCl, 0.01 M de fosfato de potasio, pH 6.5.

Todos los procedimientos se llevaron a cabo a 4° C.

1. Obtener ~ 1000 g de músculo esquelético, como músculo esquelético de conejo.
2. moler dos veces; extraer con 2 L de solución a durante 15 min mientras se agita; añadir 4 L de H<sub>2</sub>O fría, filtrar a través de una gasa; diluir con H<sub>2</sub>O fría a fuerza iónica de 0.04, (alrededor d e10 veces), dejar que se asiente durante 3 horas; recoger el precipitado a 7.000 rpm en un rotor GSA durante 15 min.

3. Dispersar el pellet en 220 ml de solución B; dializar durante la noche contra 6 L de solución C; añadir lentamente -400 ml de volumen igual de H<sub>2</sub>O destilada fría; agitar durante 30 min; centrifugar a 10.000 rpm durante 10 min en rotor GSA.

4. Centrifugar el sobrenadante a 19.000 rpm durante 1 h.

5. Diluir el sobrenadante a fuerza iónica de 0.04 (~8 veces); dejar que la miosina se asiente durante la noche; recoger alrededor de 5-6 L de precipitado de miosina mullido centrifugando a 10.000 rpm durante 10 min en rotor GSA.

6. Resuspender el pellet en un volumen mínimo de solución G; dializar durante la noche contra 2 L de solución D; centrifugar a 19.000 rpm durante 2 h, en tubos de nitrato de celulosa; perforar los tubos y separar la miosina de la grasa y el pellet insoluble.

7. Diluir el sobrenadante a 5-10 mg/ml y dializar contra la solución E extensamente, cargar en columna DEAE-sephadex.

8. Preequilibrar con solución E; aplicar 500-600 g de miosina a 30 ml/h; lavar con 350 ml de solución E; eluir con gradiente lineal de 0-0.5 M de KCl en solución E (2x1 litros); recoger fracciones de 10 ml; agrupar las fracciones de miosina (>0.1 M de KCl); concentrar por diálisis durante la noche contra la solución F; centrifugar a 25.000 rpm durante 30 min; almacenar como anteriormente.

9. La miosina se corta entonces con quimiotripsina o papaina en presencia de EDTA para generar el fragmento S1 que es soluble en las condiciones de sal bajas óptimas para la actividad de la ATPasa (Margossian supra).

#### Ejemplo 11

Usando procedimientos similares a los descritos en la presente, se sintetizaron y probaron los compuestos de la tabla siguiente.

ES 2 439 590 T3

	Nombre	m/z	Ion	SKM MF AC1.4 (μM)
5	(S)-6-bromo-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	319.0; 321.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	0.45
	(S)-6-bromo-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	319.0; 321.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	0.45
10	(R)-6-bromo-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	319.0; 321.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	2.4
	(R)-6-bromo-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	319.0; 321.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	2.4
15	1-bencil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	305.1; 307.1	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	23.5
	1-bencil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	305.1; 307.1	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	23.5
20	(S)-6-(metiltio)-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	287.1	[M+H] <sup>+</sup>	1.1
	(S)-6-(metiltio)-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	287.1	[M+H] <sup>+</sup>	1.1
25	1-bencil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	273.0	[M+H] <sup>+</sup>	22.6
	1-bencil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	273.0	[M+H] <sup>+</sup>	22.6
30	(R)-6-(metiltio)-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	287.0	[M+H] <sup>+</sup>	2.9
	(R)-6-(metiltio)-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	287.0	[M+H] <sup>+</sup>	2.9
35	(S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	295.1	[M+H] <sup>+</sup>	2.7
40	(S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	295.1	[M+H] <sup>+</sup>	2.7
	(S)-6-ciclohexenil-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	321.1	[M+H] <sup>+</sup>	31.0
45	(S)-6-ciclohexenil-1-(1-fenilettil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	321.1	[M+H] <sup>+</sup>	31.0
50	(S,Z)-1-(1-fenilettil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	281.1	[M+H] <sup>+</sup>	1.0

(continuada)

	Nombre	m/z	Ion	SKMMFAC1.4 (μM)
5	(S,Z)-1-(1-feniletíl)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	281.1	[M+H] <sup>+</sup>	1.0
	(S)-1-(1-feniletíl)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol	267.0	[M+H] <sup>+</sup>	2.4
10	(S)-1-(1-feniletíl)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2(3H)-ona	267.0	[M+H] <sup>+</sup>	2.4
	(S)-6-etil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol	269.1	[M+H] <sup>+</sup>	17.4
15	(S)-6-etil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2(3H)-ona	269.1	[M+H] <sup>+</sup>	17.4
	(S)-1-(1-feniletíl)-6-propil-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol	283.1	[M+H] <sup>+</sup>	29.7
20	(S)-1-(1-feniletíl)-6-propil-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2(3H)-ona	283.1	[M+H] <sup>+</sup>	29.7
	(S)-6-metoxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol	271.1	[M+H] <sup>+</sup>	8.8
25	(S)-6-metoxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2(3H)-ona	271.1	[M+H] <sup>+</sup>	8.8
	6-bromo-1-ciclohexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2- ol	296.9; 298.9	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	10.4
30	6-bromo-1-ciclohexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	296.9; 298.9	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	10.4
35	1-ciclohexil-6-(metiltio)- 1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol	265.1	[M+H] <sup>+</sup>	13.9
	1-ciclohexil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2(3H)-ona	265.1	[M+H] <sup>+</sup>	13.9
40	(Z)-1-ciclohexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol	259.1	[M+H] <sup>+</sup>	6.0
	(Z)-1-ciclohexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2(3H)-ona	259.1	[M+H] <sup>+</sup>	6.0
45	(E)-1-ciclohexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol	259.1	[M+H] <sup>+</sup>	6.1
	(E)-1-ciclohexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2(3H)-ona	259.1	[M+H] <sup>+</sup>	6.1
50	(S,E)-1-(1-feniletíl)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol	281.1	[M+H] <sup>+</sup>	1.6
	(S,E)-1-(1-feniletíl)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	281.1	[M+H] <sup>+</sup>	1.6
55	6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	259.0	[M+H] <sup>+</sup>	6.0
	6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	259.0	[M+H] <sup>+</sup>	6.0
60	1-isopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol	225.1	[M+H] <sup>+</sup>	6.7
65				

(continuada)

	Nombre	m/z	Ion	SKM MF AC1.4 (μM)
5	1-isopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	225.1	[M+H] <sup>+</sup>	6.7
	(Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	219.2	[M+H] <sup>+</sup>	4.6
10	(Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	219.2	[M+H] <sup>+</sup>	4.6
	(S)-6-etoxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	285.2	[M+H] <sup>+</sup>	10.6
15	(S)-6-etoxi-1-b)pirazin-2(3H)-ona	285.2	[M+H] <sup>+</sup>	10.6
	6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	286.0; 288.0	[M+2H] <sup>2+</sup> ; [M+2H] <sup>2+</sup>	0.25
20	6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	286.0; 288.0	[M+2H] <sup>2+</sup> ; [M+2H] <sup>2+</sup>	0.25
	6-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	253.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.4
25	6-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	253.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.4
	(E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	247.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.4
30	(E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	247.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.4
	(Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	247.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.6
35	(Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	247.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.6
	6-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	221.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.53
40	6-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	221.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.53
	(S,Z)-6-(hex-2-enil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol			3.1
45	2-hidroxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-6-carbonitrilo	232.1	[M+H] <sup>+</sup>	36.4
50	2-oxo-3-(pentan-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carbonitrilo	232.1	[M+H] <sup>+</sup>	36.4
	(R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	273.0	[M+H] <sup>+</sup>	1.5
55	(R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	273.0	[M+H] <sup>+</sup>	1.5
	(S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	272.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	0.8
60	(S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	272.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	0.8
65	6-bromo-1-tert-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	272.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	0.8

(continuada)

	Nombre	m/z	Ion	SKM MF AC1.4 (μM)
5	6-bromo-1-terc-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2 (3H)-ona	272.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	0.8
10	Ácido 2-(6-bromo-2-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butanoico	299.0	[M-H] <sup>-</sup>	>49
	Ácido 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butanoico	299.0	[M-H] <sup>-</sup>	>49
15	2-(6-bromo-2-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)-1-morfolinobutan-1-ona	370.0	[M+H] <sup>+</sup>	>49
	6-bromo-1-(1-morfolino-1-oxobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	370.0	[M+H] <sup>+</sup>	>49
20	(R)-6-bromo-1-(1-hidroxi-2-il-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol	285.0	[M-H] <sup>-</sup>	1.1
	(R)-6-bromo-1-(1-hidroxi-2-il)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	285.0	[M-H] <sup>-</sup>	1.1
25	(S)-6-bromo-1-(1-hidroxi-2-il)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol	285.0	[M-H] <sup>-</sup>	19.1
	(S)-6-bromo-1-(1-hidroxi-2-il)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	285.0	[M-H] <sup>-</sup>	19.1
30	6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	301.0	[M+H] <sup>+</sup>	4.9
	6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	301.0	[M+H] <sup>+</sup>	4.9
35	1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	287.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	1.1
	1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	287.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	1.1
40	6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol	300.0	[M+H] <sup>+</sup>	45.7
	6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	300.0	[M+H] <sup>+</sup>	45.7
45	6-bromo-1-(1-(dimetilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	315.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	43.8
	6-bromo-1-(1-(dimetilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	315.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	43.8
50	6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il)- 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	369.0	[M+H] <sup>+</sup>	14.9
	6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il)- 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	369.0	[M+H] <sup>+</sup>	14.9
55	(R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	356.0; 358.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	0.3
	(R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	356.0; 358.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	0.3
60	(S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	356.0; 358.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	>49
65	(S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	356.0; 358.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	>49

(continuada)

	Nombre	m/z	Ion	SKMMFAC1.4 (µM)
5	(S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	356.0; 358.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	>49
	(E)-1-isopropil-6-(prop-1-eni)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	219.1	[M+H] <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup>	7.1
10	(E)-1-isopropil-6-(prop-1-eni)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	219.1	[M+H] <sup>+</sup>	7.1
	1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	207.1	[M+H] <sup>+</sup>	16.0 <sup>†</sup>
15	1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	207.1	[M+H] <sup>+</sup>	16.0 <sup>†</sup>
	Metil 4-(2-(6-bromo-2-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butil)piperazine-1-carboxilato	414.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	0.9 <sup>†</sup>
20	metil 4-(2-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butil)piperazine-1-carboxilato	414.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	0.9 <sup>†</sup>
25	6-bromo-1-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	434.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	3.2 <sup>†</sup>
	6-bromo-1-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	434.0	[M+2H] <sup>2+</sup>	3.2 <sup>†</sup>
30	5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	285.0; 287.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	11.5
	5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	285.0; 287.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	11.5
35	1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol	257.1	[M+H] <sup>+</sup>	19.8
	1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2(3H)-ona	257.1	[M+H] <sup>+</sup>	19.8
40	6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	231.2	[M+H] <sup>+</sup>	0.1 <sup>‡</sup>
	6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	231.2	[M+H] <sup>+</sup>	0.1 <sup>‡</sup>
45	1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	275.2	[M+H] <sup>+</sup>	10.4 <sup>‡</sup>
	1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	275.2	[M+H] <sup>+</sup>	10.4 <sup>‡</sup>
50	6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	356.0; 358.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	16.4 <sup>‡</sup>
	6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	356.0; 358.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	16.4 <sup>‡</sup>
55	(S)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	342.0; 344.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	>49
	(S)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	342.0; 344.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	>49
60	6-metoxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	237.1	[M+H] <sup>+</sup>	2.2 <sup>‡</sup>
65				

(continuada)

	Nombre	m/z	Ion	SKM MF AC1.4 (µM)
5	6-metoxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	237.1	[M+H] <sup>+</sup>	2.2 <sup>‡</sup>
	(R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	342.0; 344.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	5.2 <sup>‡</sup>
10	(R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	342.0; 344.0	[M+H] <sup>+</sup> ; [M+H] <sup>+</sup>	5.2 <sup>‡</sup>
	1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-2,6-diol	223.2	[M+H] <sup>+</sup>	>49
15	6-hidroxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	223.2	[M+H] <sup>+</sup>	>49
	1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-inil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	245.2	[M+H] <sup>+</sup>	>49
20	1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-inil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	245.2	[M+H] <sup>+</sup>	>49
	1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	278.0	[M+H] <sup>+</sup>	>49
25	1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	278.0		>49
	1-(etilpropil)-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	287.1	[M+H] <sup>+</sup>	15
30	6-bromo-1-(propilbutil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	313.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.7
	1-[(1R)-3-metil-1-(morfolin-4-ilmetil)butil]-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	384	[M+H] <sup>+</sup>	0.5
35	1-(etilpropil)-6-vinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	233.1	[M+H] <sup>+</sup>	2.3
	1-(etilpropil)-6-(1-metilvinil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	247	[M+H] <sup>+</sup>	0.6
40	1-(etilpropil)-6-(metiletil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	249	[M+H] <sup>+</sup>	29.6
	6-cloro-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	239.1	[M+H] <sup>+</sup>	0.7
45	6-(dimetilamino)-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	250.1	[M+H] <sup>+</sup>	2.2
	1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-iletel)-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	342, 344	(M+H), (M+2+H)	5.19
50	1-(etilpropil)-6-etinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	229	(M-H)	0.15
	1-(etilpropil)-6-metoxiimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	237	(M-H)	2.20
55	1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletel)-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	356, 358	(M+1), (M+2+H)	19.11
	6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	274	(M+H) <sup>+</sup>	46.64
60	1-(etilpropil)-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	275	(M+H)	10.37
	1-[(R)-1-(morfolin-4-il)metil]propil]-6-etinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	302	(M+H)	0.13
65				

(continuada)

	Nombre	m/z	Ion	SKMMF AC1.4 (μM)
5	1-(etilpropil)- 6-{2-[1-(etilpropil)- 2-hidroxiimidazo[4,5-e]pirazin-6-il]etnil}imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol	435	(M+H)	19.32
10	6-(dimetilamino)- 1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	250	(M+H)	2.79
	6-etil-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	235	[M+H]	8.58
15	†Valor medio. ‡Valor mediano.			

Usando procedimientos similares a los descritos en la presente, también se sintetizaron y probaron los compuestos de la siguiente tabla.

	Nombre
20	(S)-1-(2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)etanona
25	(S)-6-acetil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(S)-6-isobutil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	(S)-6-isobutil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
30	(S)-6-hexil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	(S)-6-hexil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(S)-6-ciclohexil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
35	(S)-6-ciclohexil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(S)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	(S)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
40	Ácido (S)-2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-6-carboxílico
	Acido (S)-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxílico
	(S)-metil2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-6-carboxilato
45	(S)-metil2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxilato
	(S)-2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-6-carbonitrilo
	(S)-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carbonitrilo
50	(S)-2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-6-carboxamida
	(S)-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxamida
	(S)-2-hidroxi-N-metil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-6-carboxamida
55	(S)-N-metil-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxamida
	(S)-2-hidroxi-N,N-dimetil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-6-carboxamida
	(S)-N,N-dimetil-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxamida
60	(S)-N,N-dietil-2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-6-carboxamida
	(S)-N,N-dietil-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxamida
	(S)-(2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(morfolino)metanona
	(S)-6-(morpholine-4-carbonil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
65	(S)-(2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(piperidin-1-il)metanona

(continuada)

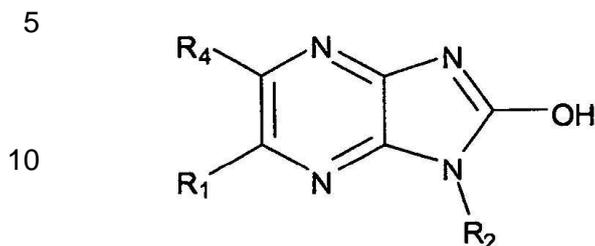
	Nombre
5	(S)-1-(1-feniletíl)-6-(piperidina-1-carbonil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(S)-(2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
	(S)-6-(4-metilpiperazine-1-carbonil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
10	(S)-N-benzil-2-hidroxi-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-6-carboxamida
	(S)-N-benzil-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxamida
	(S)-6-((dimetilamino) metil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
15	(S)-6-((dimetilamino) metil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(S)-6-(morpholinometil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	(S)-6-(morpholinometil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
20	(S)-1-(1-feniletíl)-6-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	(S)-1-(1-feniletíl)-6-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
25	(S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(S)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	(S)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
30	6-(metilsulfínil)-1-(S)-1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	6-(metilsulfínil)-1-(S)-1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(S)-6-(metilsulfonil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
35	(S)-6-(metilsulfonil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
40	6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
45	1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	6-(metiltio)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	6-(metiltio)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
50	(E)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,6-b]pirazin-2-ol
	(E)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
55	(E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	(Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
60	(Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	(Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-6]pirazin-2-ol
	6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
65	5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol

(continuada)

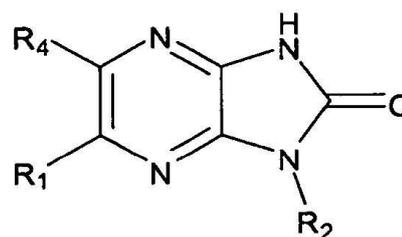
	Nombre
5	5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
10	1-(pentan-3-il)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
	1-(pentan-3-il)-5-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	metil 2-hidroxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxilato
15	metil 2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxilato
	2-hidroxi-N,N-dimetil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxamida
	N,N-dimetil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxamida
20	2-hidroxi-N-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxamida
	N-metil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxamida
	1-(2-hidroxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)etanona
25	5-acetil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	(S)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol
	(S)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2(3H)-ona
30	2-(6-bromo-2-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)propano-1,3-diol
	6-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropano-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
35	6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
	Acido 2-hidroxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxílico
	Acido 2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazine-5-carboxílico
40	

## REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula I y los compuestos de Fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

19 R<sub>1</sub> es seleccionado de acilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfanilo, sulfino, carboxi, y alcoxicarbonilo;

20 R<sub>2</sub> es seleccionado de 1-(R)-feniletilo, 1-(S)-feniletilo, bencilo, 3-pentilo, 4-heptilo, 4-metil-1-morfolinopetano-2-il, isobutilo, ciclohexilo, ciclopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isopropilo, 1-hidroxi-butano-2-il, tetrahidro-2H-pirano-4-il, 1-metoxibutano-2-il, 1-aminobutano-2-il, y 1-morfolinobutano-2-il; y R<sub>4</sub> es H;

21 siempre que R<sup>1</sup> no sea hex-1-enil,

22 en donde "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que puede ser saturado o tener uno o más enlaces dobles carbono-carbono.

23 2. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es seleccionado de acilo, alquilo inferior, alqueno, alquino, alcoxi inferior, y -S-(alquilo inferior), en particular, R<sub>1</sub> es seleccionado de metilo, etilo, propilo, hexenilo, butenilo, propenilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi y metilsulfanilo, incluso más particularmente R<sub>1</sub> es seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobuten-1-il, (Z)-propen-1-il, (E)-propen-1-il, propen-2-il, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi y, metilsulfanilo, en donde "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a siete carbonos y "alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que contienen de uno a seis carbonos.

35 3. Al menos una entidad química elegida de

1- (etilpropil)- 6- etinilimidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

1- (etilpropil)- 6- metoxiidimidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

1- (etilpropil)- 6- (trifluorometil) imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

1- [(1R)- 1- (morfolin- 4- ilmetil) propil]- 6- etinilimidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

1- (etilpropil)- 6- {2- [1- (etilpropil)- 2- hidroximidazo [4, 5- e] pirazin- 6- il] etinil} imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

6- etil- 1- (etilpropil) imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(E)- 1- (pentan- 3- il)- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(E)- 1- (pentan- 3- il)- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(E)- 1- ciclohexil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(E)- 1- ciclopropil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(E)- 1- isopropil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(E)- 6- (prop- 1- enil)- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(R)- 6- (metiltio)- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(S)- (2- hidroxil- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 6- il) (4- metilpiperazin- 1- il) metanona;

(S)- (2- hidroxil- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 6- il) (morfolino) metanona;

(S)- (2- hidroxil- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 6- il) (piperidin- 1- il) metanona;

(S)- 1- (1- feniletil)- 6- (piperidin- 1- ilmetil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(S)- 1- (1- feniletil)- 6- propil- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(S)- 1- (1- feniletil)- 6- vinil- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(S)- 1- (2- hidroxil- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 6- il) etanona;

(S)- 2- hidroxil- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazine- 6- carbonitrilo;

(S)- 2- hidroxil- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazine- 6- carboxamida;

Ácido (S)- 2- hidroxil- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazine- 6- carboxílico;

(S)- 2- hidroxil- N, N- dimetil- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazine- 6- carboxamida;

(S)- 2- hidroxil- N- metil- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazine- 6- carboxamida;

(S)- 6- ((4- metilpiperazin- 1- il) metil)- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(S)- 6- ((dimetilamino) metil)- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(S)- 6- (2- hidroxipropan- 2- il)- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

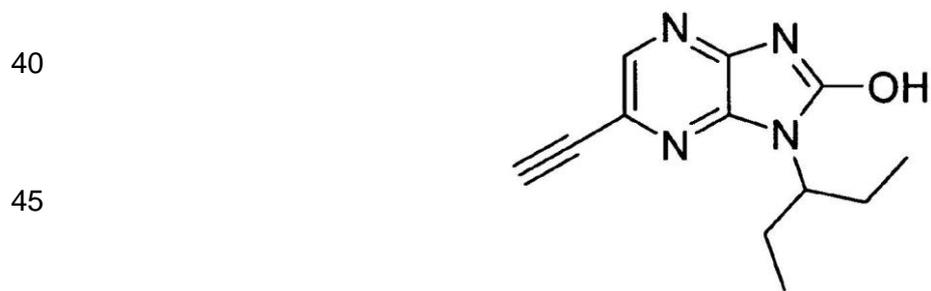
(S)- 6- (2- metilprop- 1- enil)- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

(S)- 6- (metilsulfonil)- 1- (1- feniletil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;

- (S)- 6- (metiltio)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (S)- 6- (morfolinometil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (S)- 6- ciclohexenil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (S)- 6- ciclohexil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 5 (S)- 6- etoxi- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (S)- 6- etil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (S)- 6- hexil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (S)- 6- isobutil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (S)- 6- metoxi- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 10 (S)- metil 2- hidroxil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazine- 6- carboxilato;  
 (S)- N, N- dietil- 2- hidroxil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazine- 6- carboxamida;  
 (S)- N- bencil- 2- hidroxil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazine- 6- carboxamida;  
 (S, E)- 1- (1- feniletíl)- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (S, Z)- 1- (1- feniletíl)- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 15 (S, Z)- 6- (hex- 2- enil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (Z)- 1- (pentan- 3- il)- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (Z)- 1- ciclohexil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (Z)- 1- ciclopropil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 (Z)- 1- isopropil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 20 (Z)- 6- (prop- 1- enil)- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 1- (pentan- 3- il)- 6- (prop- 1- inil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 1- (pentan- 3- il)- 6- (trifluorometil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 1- bencil- 6- (metiltio)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 1- ciclohexil- 6- (metiltio)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 25 1- ciclopropil- 6- (metiltio)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 1- isopropil- 6- (metiltio)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 2- hidroxil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazine- 6- carbonitrilo;  
 6- (metilsulfonil)- 1- ((S)- 1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 6- (metiltio)- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 30 6- (metiltio)- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 6- ciclopropil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 6- etinil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 6- metoxi- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 6- metil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 35 1- (etilpropil)- 6- vinilimidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 1- (etilpropil)- 6- (1- metilvinil) imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol; y  
 1- (etilpropil)- 6- (metiletíl) imidazo [4, 5- b] pirazin- 2- ol;  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
- 40 4. Al menos una entidad química elegida de  
 6- etinil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 6- metoxi- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 1- (pentan- 3- il)- 6- (trifluorometil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (R)- 6- etinil- 1- (1- morfolinobutan- 2- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 45 6- ((2- hidroxil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 6- il) etinil)- 1- pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 6- etil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (E)- 1- (pentan- 3- il)- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (E)- 1- ciclohexil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 50 (E)- 1- ciclopropil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (E)- 1- isopropil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (E)- 6- (prop- 1- enil)- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (R)- 6- (metiltio)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona; (S)- 1- (1- feniletíl)- 6-(piperidin- 1- ilmetil)-  
 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 55 (S)- 1- (1- feniletíl)- 6- (piperidina- 1- carbonil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 1- (1- feniletíl)- 6- propil- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 1- (1- feniletíl)- 6- vinil- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- ((4- metilpiperazin- 1- il) metil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- ((dimetilamino) metil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 60 (S)- 6- (2- hidroxipropan- 2- il)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- (2- metilprop- 1- enil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- (4- metilpiperazina- 1- carbonil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- (metilsulfonil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- (metiltio)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 65 (S)- 6- (morfolina- 4- carbonil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- (morfolinometil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;

- 5 (S)- 6- acetil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- ciclohexenil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- ciclohexil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- etoxi- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- etil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- hexil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- isobutil- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S)- 6- metoxi- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 10 (S, E)- 1- (1- feniletíl)- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S, Z)- 1- (1- feniletíl)- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (S, Z)- 6- (hex- 2- enil)- 1- (1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (Z)- 1- (pentan- 3- il)- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (Z)- 1- ciclohexil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 15 (Z)- 1- ciclopropil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (Z)- 1- isopropil- 6- (prop- 1- enil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 (Z)- 6- (prop- 1- enil)- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 1- (1- morfolinobutan- 2- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 1- (pentan- 3- il)- 6- (prop- 1- inil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 1- (pentan- 3- il)- 6- (trifluorometil)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 20 1- bencil- 6- (metiltio)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 1- ciclohexil- 6- (metiltio)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 1- ciclopropil- 6- (metiltio)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 1- isopropil- 6- (metiltio)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 25 6- (metilsulfinil)- 1- ((S)- 1- feniletíl)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 6- (metiltio)- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 6- (metiltio)- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 6- ciclopropil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 6- etinil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 6- metoxi- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 30 6- metil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 1- (pentan- 3- il)- 6- vinil- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 1- (pentan- 3- il)- 6- (prop- 1- en- 2- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona; y  
 6- isopropil- 1- (pentan- 3- il)- 1H- imidazo [4, 5- b] pirazin- 2 (3H)- ona;  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 5. Una entidad química de la reivindicación 3 seleccionada de 6-etinil- 1-(pentan-3-il)- 1H- imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol



50 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

6. Una entidad química de la reivindicación 4 seleccionada de 6-etinil- 1-(pentan-3-il)- 1H- imidazo [4,5-b]pirazin-2 (3H)- ona y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

55 7. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la composición se formula en una forma elegida de comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios y aerosoles.

60 9. Una composición farmacéutica envasada, que comprende una composición farmacéutica de las reivindicaciones 7 ó 8 e instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente que sufre de una enfermedad elegida de obesidad, sarcopenia, síndrome de desgaste, fragilidad, caquexia, espasmo muscular, debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática, y una enfermedad neuromuscular.

65

- 10.** Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad elegida de obesidad, sarcopenia, síndrome de desgaste, fragilidad, caquexia, espasmo muscular, debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática, y una enfermedad neuromuscular.
- 5     **11.** Una composición farmacéutica envasada de acuerdo con la reivindicación 9 o al menos una entidad química de la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neuromuscular.
- 10    **12.** El uso de una composición farmacéutica envasada de acuerdo con la reivindicación 9 o al menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neuromuscular.
- 15    **13.** Una composición farmacéutica envasada o al menos una entidad química para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, o el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad neuromuscular es seleccionada del grupo consistente de polineuropatía del paciente crítico, bloqueo neuromuscular prolongado, miopatía aguda, polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía autonómica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, dermatomiositis/polimiositis, neuropatía diabética, distrofinopatías, miopatías endocrinas, atrofas musculares focales, espasmo hemifacial, neuropatías hereditarias del tipo de la enfermedad de Charcot -Marie -Tooth, miositis por inclusión de cuerpos, enfermedad de Kennedy, síndrome miasténico de Lambert -Eaton, distrofia muscular, 20    miopatías metabólicas, neuropatías metabólicas, neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción, miastenia gravis, neuropatía de la Ataxia de Friedreich, neuropatía de la lepra, neuropatía nutricional, parálisis periódicas, esclerosis lateral primaria, enfermedad pulmonar restrictiva, sarcoidosis y neuropatía, síndrome de Schwartz-Jampel, atrofia muscular espinal, síndrome de persona rígida, enfermedad de tiroides, lesiones nerviosas periféricas traumáticas y neuropatía vasculítica.
- 25    **14.** Una composición farmacéutica envasada o al menos una entidad química para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad neuromuscular es seleccionada del grupo consistente de miastenia gravis o esclerosis lateral amiotrófica.